



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΒΙΟΧΗΜΕΙΑΣ ΚΑΙ ΒΙΟΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ



ΕΘΝΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ ΕΡΕΥΝΩΝ
ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟ ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ, ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΧΗΜΕΙΑΣ ΚΑΙ ΒΙΟΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ

ΔΙΔΡΥΜΑΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ ΒΙΟΕΠΙΧΕΙΡΕΙΝ



ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

«Ο Σακχαρώδης Διαβήτης και η Φαρμακευτική Αγορά του στην Ελλάδα»

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ: ΕΡΕΥΝΗΤΗΣ Α', ΖΩΓΡΑΦΟΣ ΣΠΥΡΙΔΩΝ

ΓΙΑΝΝΑΚΟΥΡΑΣ ΘΕΟΧΑΡΗΣ - ΗΛΙΑΣ

A.M. 00004

ΑΘΗΝΑ, 11/10/2019



UNIVERSITY OF THESSALY
SCHOOL OF HEALTH SCIENCES
DEPARTMENT OF BIOCHEMISTRY AND BIOTECHNOLOGY



NATIONAL HELLENIC RESEARCH FOUNDATION
INSTITUTE OF BIOLOGY, MEDICINAL CHEMISTRY & BIOTECHNOLOGY

INTERSTITUTIONAL PROGRAM OF POSTGRADUATE STUDIES IN BIOENTREPRENEURSHIP



MASTER THESIS

“Diabetes Mellitus and its Pharmaceutical Market in Greece”

SUPERVISOR: RESEARCHER DIRECTOR, ZOGRAPHOS SPYROS

GIANNAKOURAS THEOCHARIS - ILIAS

A.M. 00004

ATHENS, 11/10/2019

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στο πλαίσιο σπουδών για την απόκτηση του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης στο

ΒΙΟΕΠΙΧΕΙΡΕΙΝ

που απονέμει το Τμήμα Βιοχημείας και Βιοτεχνολογίας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, σε συνεργασία με το Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών.

Εγκρίθηκε την από την τριμελή εξεταστική επιτροπή:

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ

ΒΑΘΜΙΔΑ

ΥΠΟΓΡΑΦΗ

Ζωγράφος Σπυρίδων

Ερευνητής Α΄

Ζουμπουλάκης Παναγιώτης

Ερευνητής Β΄

Λεωνίδας Δημήτριος

Καθηγητής

Πρόλογος - Ευχαριστίες

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στα πλαίσια του διδρυματικού προγράμματος μεταπτυχιακών σπουδών «Βιοεπιχειρείν», το οποίο διοργανώνεται από το τμήμα Βιοχημείας και Βιοτεχνολογίας της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας σε συνεργασία με το Ινστιτούτο Χημικής Βιολογίας του Εθνικού Ιδρύματος Ερευνών (ΕΙΕ).

Θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους τους συντελεστές του πρωτοποριακού αυτό μεταπτυχιακού προγράμματος σπουδών για την εύρυθμη λειτουργία του και για την συνεχώς επιδιωκόμενη βελτίωση του. Μέσα από τα μαθήματα του προγράμματος, μου δόθηκε η ευκαιρία να εντρυφήσω σε εξειδικευμένες επιστημονικές γνώσεις στους τομείς της Βιοτεχνολογίας (τομείς φαρμάκων και υγείας, τροφίμων και διατροφής, περιβάλλοντος, βιοχημικής και μοριακής διαγνωστικής) και Οργάνωσης και Διοίκησης Επιχειρήσεων. Τα μαθήματα με βοήθησαν να κατανοήσω βαθύτερα έννοιες της βιολογικής επιστήμης και να ανακαλύψω νέους επιστημονικούς ορίζοντες μέσω της επιστήμης της διοίκησης επιχειρήσεων ενώ με εισήγαγε στο κόσμο της βιοτεχνολογικής επιχειρηματικότητας.

Ειδική μνεία θα πρέπει να γίνει στους εξειδικευμένους επιστήμονες που μέσω των διαλέξεών τους δημιούργησαν τις κατάλληλες προϋποθέσεις για να επιτευχθούν οι στόχοι του μεταπτυχιακού προγράμματος.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω την τριμελή εξεταστική επιτροπή της διπλωματικής μου εργασίας, τον ερευνητή Α' κ. Ζωγράφο Σπυρίδων, τον ερευνητή Β' κ. Ζουμπουλάκη Παναγιώτη και τον Καθηγητή κ. Λεωνίδα Δημήτριο, που μου έκαναν την τιμή να είναι μέλη αυτής.

Επιπροσθέτως θα ήθελα να ευχαριστήσω την εταιρία «Φαρμασέρβ – Λίλλυ» (“Pharmaserve – Lilly”) που μου παρείχε πλήθος επιστημονικών γνώσεων και υλικών σχετικών με την ασθένεια του σακχαρώδη διαβήτη.

Ακόμα, θα ήθελα να ευχαριστήσω την εταιρία “IQVIA” (πρώην “Ims Health” & “Quintiles”) για την ευγενική προσφορά μιας πληθώρας στατιστικών δεδομένων σχετικών με την αγορά του διαβήτη στην Ελλάδα.

Κλείνοντας, ειδικές ευχαριστίες οφείλω να αποδώσω στην οικογένεια μου, που με στηρίζει σε όλες τις αποφάσεις στη ζωή μου, έχοντας πάντα ως γνώμονα το καλύτερο για μένα.

**Στους γονείς μου,
Βαγγέλη και Κωνσταντίνα**

Περιεχόμενα

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	1
1.1 Η ΙΣΤΟΡΙΑ ΤΟΥ ΔΙΑΒΗΤΗ.....	1
1.1.1 ΑΡΧΑΙΟΤΗΤΑ	1
1.1.2 ΑΝΑΓΕΝΝΗΣΗ ΚΑΙ ΥΣΤΕΡΑ	3
1.1.3 19 ^{ος} ΚΑΙ 20 ^{ος} ΑΙΩΝΑΣ – Η ΑΝΑΚΑΛΥΨΗ ΤΗΣ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ.....	4
1.2 Η ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ	7
1.2.1 ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΚΑΙ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ	7
1.2.1.1 ΠΑΓΚΡΕΑΣ	7
1.2.1.2 ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ.....	9
1.2.1.3 ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΓΛΥΚΟΖΗΣ	11
1.2.2 ΤΙ ΕΙΝΑΙ Ο ΔΙΑΒΗΤΗΣ.....	14
1.2.2.1 ΓΕΝΙΚΗ ΕΠΙΣΚΟΠΗΣΗ	14
1.2.2.2 ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΤΥΠΟΥ 1	15
1.2.2.3 ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΤΥΠΟΥ 2.....	17
1.2.2.4 ΑΛΛΟΙ ΤΥΠΟΙ ΔΙΑΒΗΤΗ	19
1.2.3 ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ	20
1.3 ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΟ ΔΙΑΒΗΤΗ	22
1.4 ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΥ ΔΙΑΒΗΤΗ	23
1.4.1 ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΙ ΣΤΟΧΟΙ.....	23
1.4.2 ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΚΑΙ ΑΣΚΗΣΗ	24
1.4.3 ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ.....	25
1.4.4 ΔΙΕΘΝΕΙΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ (GUIDELINES).....	26
2 ΚΥΡΙΟ ΜΕΡΟΣ	28
2.1 Ο ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ ΤΟΥ ΔΙΑΒΗΤΗ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ	28
2.2 ΔΙΑΘΕΣΙΜΕΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΑΓΩΓΕΣ	30
2.2.1 ΑΠΟ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΣ ΑΓΩΓΕΣ (PEROS).....	30
2.2.1.1 ΔΙΓΟΥΑΝΙΔΙΑ (Biguanide)	31
2.2.1.2 ΣΟΥΛΦΟΝΥΛΟΥΡΙΕΣ (Sulfonylureas).....	32
2.2.1.3 ΘΕΙΑΖΟΛΙΔΙΝΕΔΙΟΝΕΣ (Thiazolidinediones - TZDs).....	33
2.2.1.4 ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ DPP-4 (DPP-4 inhibitors)	35
2.2.1.5 ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ SGLT2 (SGLT2 inhibitors)	37
2.2.1.6 ΜΕΓΛΙΤΙΝΙΔΕΣ & ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ α-ΓΛΥΚΟΣΙΔΑΣΗΣ	38

2.2.2	ΕΝΕΣΙΜΕΣ ΑΓΩΓΕΣ	39
2.2.2.1	ΑΝΑΛΟΓΑ GLP-1 (GLP-1 analogues)	39
2.2.2.2	ΙΝΣΟΥΛΙΝΕΣ.....	41
2.2.2.3	ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΣ GLP-1 & ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ.....	44
2.3	ΑΝΑΛΥΣΗ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΑΓΟΡΑΣ ΔΙΑΒΗΤΗ	45
3	ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ – ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	52
4	ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	56

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η παρούσα διπλωματική εργασία πραγματεύεται την ασθένεια του σακχαρώδη διαβήτη καθώς και την φαρμακευτική αγορά του στην Ελλάδα. Ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελεί σήμερα καθημερινότητα για περίπου 450.000.000 ασθενείς παγκοσμίως, με συνεχώς αυξητικές τάσεις τόσο διεθνώς όσο και στη χώρα μας.

Αρχικά, επιχειρείται μια ιστορική αναδρομή όλων των προσπαθειών κατανόησης και θεραπείας της νόσου από την αρχαιότητα ως τον 20^ο αιώνα και την ανακάλυψη της ινσουλίνης. Παρουσιάζονται σημαντικοί σταθμοί και επιστήμονες που συνέβαλαν ώστε να φτάσουμε στα σημερινά επίπεδα γνώσης και θεραπείας της νόσου.

Εν συνεχεία, αναλύεται η νόσος παθοφυσιολογικά, περιγράφεται το πάγκρεας και ο φυσιολογικός έλεγχος της γλυκόζης στο αίμα, ορίζεται και αναλύεται η νόσος, οι τύποι της (διαβήτης τύπου 1, διαβήτης τύπου 2 κτλ.) και παρουσιάζονται οι επιπλοκές της.

Περαιτέρω, παρουσιάζονται οι διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες των διεθνών επιστημονικών εταιριών που αποτελούν τον ετήσιο οδηγό στην θεραπεία του διαβήτη για τους επιστήμονες υγείας παγκοσμίως.

Ακολουθεί η παρουσίαση του επιπολασμού του διαβήτη στην Ελλάδα, οι διαθέσιμες φαρμακευτικές αγωγές όπου αναλύονται διεξοδικά ως προς τη χημική τους σύνθεση και το τρόπο δράσης μέχρι σε μοριακό επίπεδο.

Τέλος, πραγματοποιείται μια αναλυτική παρουσίαση της φαρμακευτικής αγοράς του διαβήτη στην Ελλάδα, τόσο σε επίπεδο συνταγογραφικών πρακτικών των επιστημόνων υγείας όσο και σε οικονομικό επίπεδο, συνολικά αλλά και ανά κατηγορία ξεχωριστά.

SUMMARY

The present thesis deals with the disease of diabetes mellitus and its pharmaceutical market in Greece. Diabetes is now a daily occurrence for approximately 450,000,000 patients worldwide, with increasing trends both internationally and in our country.

Initially, a historical overview of all efforts at understanding and treating the disease from antiquity to the 20th century and the discovery of insulin is attempted. Significant landmarks and scientists are being presented to help us reach today's levels of knowledge and treatment of the disease.

Subsequently, the disease is analyzed pathophysiologically; the pancreas and the physiological control of blood glucose are described, the disease and its types (type 1 diabetes, type 2 diabetes, etc.) are defined and analyzed and also its complications are presented.

Furthermore, the international guidelines of international scientific societies, which are the annual guide to the treatment of diabetes for health scientists worldwide, are presented.

Then follows the presentation of the prevalence of diabetes in Greece and the available medications which are analyzed in detail regarding their chemical composition and mode of action up to the molecular level.

Finally, the pharmaceutical market for diabetes mellitus in Greece, the prescription practices of health scientists and its financial data are presented in depth.

ΛΕΞΕΙΣ – ΚΛΕΙΔΙΑ:

Σακχαρώδης Διαβήτης, Αντιδιαβητικές Αγωγές, Ινσουλίνη, Ρύθμιση Γλυκόζης, Επιπολασμός, Διαβήτης τύπου 1, Διαβήτης τύπου 2, Φαρμακευτική Αγορά.

KEYWORDS:

Diabetes Mellitus, Antidiabetic Treatment, Insulin, Glucose Regulation, Prevalence, Diabetes Mellitus type 1, Diabetes Mellitus type 2, Pharmaceutical Market.

ΣΚΟΠΟΣ

Η παρούσα διπλωματική εργασία δημιουργήθηκε με σκοπό να παρουσιάσει τη νόσο του σακχαρώδη διαβήτη ιστορικά και παθοφυσιολογικά, να αναδείξει την παγκόσμια και συνεχώς αυξανόμενη δυναμική του ως νόσο και να αναλύσει τις σημερινές φαρμακευτικές επιλογές τόσο σε βιολογικό όσο και σε οικονομικό επίπεδο.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1 Η ΙΣΤΟΡΙΑ ΤΟΥ ΔΙΑΒΗΤΗ

Η ασθένεια που σήμερα ονομάζουμε σακχαρώδης διαβήτης έχει μακρά ιατρική ιστορία. Μια ιατρική κατάσταση κατά την οποία επικρατούσε εκτεταμένη δίψα (πολυδιψία), συνεχής ούρηση (πολυουρία) και μεγάλη μείωση σωματικού βάρους, αναφέρεται από τους ιατρικούς συγγραφείς εδώ και πάνω από τρεις χιλιετίες. Αξίζει να σημειωθεί ότι κατά την αρχαιότητα καθώς και μέχρι τον 19^ο αιώνα αναφέρεται ως ασθένεια του ουροποιητικού συστήματος και θεωρούταν από τους ιατρούς της εποχής ως ασθένεια των νεφρών.

1.1.1 ΑΡΧΑΙΟΤΗΤΑ

Πρώτη αναφορά της ασθένειας του σακχαρώδη διαβήτη βρίσκουμε καταγεγραμμένη σε αρχαία αιγυπτιακά χειρόγραφα του 1500 π.Χ. Ο πάπυρος με την πρώτη αναφορά ονομάζεται «πάπυρος Ebers» (από το όνομα του αρχαιολόγου που τον ανακάλυψε) και βρέθηκε μόλις το 1862 κατά τις ανασκαφές σε αρχαία τάφο στις Θήβες της Αιγύπτου. Στο πάπυρο αυτό αναφέρονται αρκετές ασθένειες με τις προτεινόμενες θεραπείες της εποχής. Ο διαβήτης αναφέρεται ως «νόσος με πολυουρία, χωρίς πόνους, αλλά με λιποσαρκία», ενώ ως προτεινόμενες θεραπείες προτείνονται οι σπόροι σιταριού, φρούτα και γλυκιά μπύρα!

Εν συνεχεία, στην αρχαία Ινδία, οι ιατροί Sushruta (~600 π.Χ.) και Charaka (~400 π.Χ.), ανέπτυξαν την πρώτη κλινική εξέταση για τη διάγνωση του διαβήτη. Παρατήρησαν ότι τα ούρα των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη έλκυαν μυρμήγκια και μύγες. Ονόμασαν την κατάσταση “madhumeha”, δηλαδή «ούρα με μέλι». Οι Ινδοί ιατροί επίσης παρατήρησαν ότι οι ασθενείς με “madhumeha” υπέφεραν από πολυδιψία και δύσσομη αναπνοή (εξαιτίας της κέτωσης). Παρόλο που είχαν παρατηρήσει και την πολυουρία ως χαρακτηριστικό, δεν μπόρεσαν να εξακριβώσουν αν προερχόταν από τον διαβήτη ή από κάποια άλλη ιατρική κατάσταση.

Ο Απολλώνιος από την Μέμφιδα της Αιγύπτου (3^{ος} αιώνας π.Χ.) είναι ο πρώτος που αναφέρει τον όρο «Διαβήτης» για να περιγράψει την συγκεκριμένη ασθένεια. Ο όρος προέρχεται από τα αρχαία Ελληνικά και συγκεκριμένα από την λέξη διαβαίνω < δια + βαίνω. Ο Αρεταίος (120 - 200 μ.Χ.), ιατρός από την Καππαδοκία, είναι ο πρώτος που έκανε αναλυτική περιγραφή της ασθένειας (καθώς και ο πρώτος που ανέδειξε την ονομασία

«Διαβήτης» που είχε αναφερθεί προγενέστερα αλλά δεν είχε επικρατήσει με αυτό το όνομα). Η Περιγραφή του Διαβήτη από τον Αρεταίο στο βιβλίο του «Περί αιτιών και σημείων Οξέων και χρόνιων παθών» ήταν: "Ο Διαβήτης είναι μια εντυπωσιακή αρρώστια και όχι από τις πιο συνηθισμένες στον άνθρωπο. Χαρακτηρίζεται από υγρή και ψυχρή σύντηξη της σάρκας και των άκρων, που αποβάλλονται με τα ούρα. Τα νεφρά και η κύστη αποβάλλουν ασταμάτητα και σε μεγάλα ποσά, ούρα. Η δίψα είναι αχαλιναγώγητη. Η φύση της νόσου είναι χρόνια, αν και ο άρρωστος δεν επιζεί επί πολύ, γιατί όταν η νόσος πλήρως εξελιχθεί, γρήγορα έρχεται ο μαρασμός και ο θάνατος".



Εικόνα 1: Ο Αρεταίος ο Καππαδόκης (120-200 μ.Χ.) (φωτογραφία από Wikipedia.org)

Ο Γαληνός (129 - 199 μ.Χ.) αναφέρει ότι ο διαβήτης είναι μια σπάνια ασθένεια (το ίδιο αναφέρει και ο Αρεταίος). Μάλιστα αναφέρει ότι σε όλη την καριέρα του παρατήρησε μόνο δυο περιστατικά. Αυτό ίσως να οφείλεται στη μεσογειακή διατροφή που ακολουθούσαν τότε στην περιοχή μας καθώς και ότι παρατηρούσαν την ασθένεια στα προχωρημένα στάδια γιατί δεν μπορούσαν να διακρίνουν νωρίτερα τα κλινικά συμπτώματα. Ο Γαληνός αναφέρει ότι η ασθένεια οφείλεται στο ουροποιητικό σύστημα και στη νεφρική λειτουργία (την ονόμασε μάλιστα «διάρροια των ούρων»), οπότε λόγω του κύρους του αυτό επικράτησε ως άποψη για πολλούς αιώνες.

Στη συνέχεια, αναφορές του διαβήτη έχουμε τόσο από κινέζους ιατρούς, όσο και από τη μέση ανατολή και Άραβες. Στον Αραβο - Πέρση ιατρό Αβικέννα (Avicenna) (980 - 1037) αποδίδεται η πρώτη περιγραφή της διαβητικής γάγγραινας, της υπόθεσης της νευρικής φύσης του Διαβήτη, η πρώτη θεωρία για το ρόλο του ήπατος στην εξέλιξη της νόσου, ενώ ανέφερε και σεξουαλική δυσλειτουργία ως αποτέλεσμα της νόσου. Ο Αβικέννας πρότεινε ως θεραπεία διάφορους σπόρους όπως λούπινο, τριγωνέλλα και ζεδοαρία.

1.1.2 ΑΝΑΓΕΝΝΗΣΗ ΚΑΙ ΥΣΤΕΡΑ

Οι ρίζες της σημερινής κατανόησης της νόσου του σακχαρώδη διαβήτη ξεκινάνε από τις παρατηρήσεις και ανακαλύψεις που έγιναν από το 1400 μ.Χ. και έπειτα. Σε αυτή τη κατεύθυνση βοήθησαν οι παρατηρήσεις του αλχημιστή Παράκελσου (Paracelsus) (1493 – 1541) όπου παρατήρησε ότι μετά την εξάτμιση των ούρων των διαβητικών άφηναν κάποιο υπόλειμμα, όπου λανθασμένα θεώρησε ότι είναι κάποιο άλας.

Το 1670 ο Άγγλος ιατρός Thomas Willis (1621 – 1675) στην Οξφόρδη παρατήρησε ότι τα ούρα των διαβητικών ασθενών έχουν γλυκιά γεύση και επίσης θεώρησε ότι είναι κάποια ασθένεια του αίματος που μεταφέρεται ύστερα στα ούρα. Το 1776 ο Βρετανός φυσιολόγος Matthew Dobson (1732-1784), στο σύγγραμμά του “Experiments and Observations on the Urine in Diabetics”, ήταν ο πρώτος που έδειξε ότι η γλυκιά γεύση των ούρων των ασθενών με διαβήτη ήταν σάκχαρο. Είναι ο πρώτος που πρότεινε ότι ο διαβήτης είναι μια ευρύτερη συστηματική ασθένεια και όχι μια ασθένεια του ουροποιητικού. Επίσης, παρατήρησε την αυξημένη παρουσία του σακχάρου στο αίμα δείχνοντας έτσι ότι οι διαβητικοί ασθενείς έχουν υπεργλυκαιμία στο αίμα. Ακόμα διαχώρισε τον διαβήτη σε δυο τύπους (τύπου 1 και τύπου 2) ύστερα από την παρατήρηση του ότι κάποιοι ασθενείς καταλήγουν ύστερα από 5 εβδομάδες ενώ άλλοι ζουν πολύ περισσότερο.

Η πρώτη περιγραφή για διάγνωση της νόσου του Σακχαρώδη Διαβήτη χρησιμοποιώντας τη διαπίστωση της σακχαουρίας γίνεται από τον Άγγλο γιατρό Thomas Cawley το 1783, ο οποίος πέντε χρόνια ύστερα διαπιστώνει, από μια νεκροτομή ενός διαβητικού ασθενούς, ότι το πάγκρεας των διαβητικών ασθενών είναι διαφορετικό από των φυσιολογικών ατόμων. Ο Cawley, ανακοινώνει την παρατήρησή του, αλλά δεν τη συσχετίζει με το διαβήτη, γιατί έχει ήδη πεισθεί ότι ο διαβήτης είναι νόσος των νεφρών. Έτσι χάθηκε η μεγάλη ευκαιρία να αποδειχθεί νωρίτερα ο ρόλος του παγκρέατος στην εκδήλωση του σακχαρώδη διαβήτη.

Ο Άγγλος ιατρός Thomas Cawley, το 1788 είναι ο πρώτος που πρότεινε ότι συνδέεται ο διαβήτης με το πάγκρεας, καθώς παρατήρησε ότι ασθενείς με τραυματισμούς στο πάγκρεας παρουσιάζουν διαβήτη. Ο Γάλλος Michel Eugène Chevreul (1786-1889) το 1815 έδειξε ότι το σάκχαρο στα ούρα είναι γλυκόζη. Ο Σκωτσέζος ιατρός John Rollo (1749-1809) το 1798 είναι ο πρώτος που αντιμετωπίζει έναν ασθενή με διαβήτη χρησιμοποιώντας διατροφή με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά και πρωτεΐνες, την πρώτη σημαντική διατροφική προσέγγιση στη θεραπεία του διαβήτη. Επίσης, ο Rollo πρόσθεσε το «σακχαρώδης» (mellitus) στο όνομα του διαβήτη ώστε να τον διαχωρίσει από τον άποιο (insipidus) διαβήτη που είναι διαφορετική ασθένεια και τα ούρα είναι άγευστα.

1.1.3 19^{ος} ΚΑΙ 20^{ος} ΑΙΩΝΑΣ – Η ΑΝΑΚΑΛΥΨΗ ΤΗΣ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ

Η αιτία της αυξημένης απορρόφησης γλυκόζης από τον γαστρεντερικό σωλήνα συνέχισε να αποτελεί το επίκεντρο πολλών συζητήσεων και ερευνών, έως το 1855 όταν ο Claude Bernard (1813-1878) έδειξε τις γλυκογονικές ιδιότητες του ήπατος και καθόρισε την γλυκόζη ως εσωτερική έκκριση. Ήταν αυτή η παρατήρηση, που κατά τα επόμενα 50 χρόνια με την εξέλιξη της ενδοκρινολογίας, άνοιξε το δρόμο για την ανακάλυψη του ρόλου του παγκρέατος ως πηγή ινσουλίνης. Ωστόσο με τα γνωστά πειράματά του, της περίδεσης του παγκρεατικού πόρου και γενικά της παρεμπόδισης της παγκρεατικής έκκρισης στο λεπτό έντερο, θεώρησε ότι το πάγκρεας δεν είχε καμιά σχέση με το διαβήτη, καθώς τα σκυλιά στα οποία έκανε τα πειράματά του παρέμεναν υγιή χωρίς να εμφανίσουν διαβήτη. Ο ίδιος ο Bernard εξέφρασε την άποψη ότι το αιτιολογικό υπόστρωμα του διαβήτη θα έπρεπε να αναζητηθεί στο ήπαρ.

Από τα τέλη του 18ου αιώνα είχαν αρχίσει να εμφανίζονται κάποιες ενδείξεις ότι ενδεχομένως το πάγκρεας να έχει κάποια σχέση με το διαβήτη. Την άποψη για την αιτιολογική σχέση του παγκρέατος με το διαβήτη είχαν εκφράσει δύο Γάλλοι γιατροί, ο Etienne Lancereaux (1829-1910) γύρω στο 1860 και την ίδια περίπου εποχή ο Appolinaire Bouchardat (1806-1886).

Την ίδια εποχή με τα πειράματα του Claude Bernard, το 1868, ένας νεαρός φοιτητής της ιατρικής στο Βερολίνο, ανακάλυψε κάποιους "σωρούς κυττάρων" στο πάγκρεας ενός κουνελιού. Ο νεαρός αυτός επιστήμονας δεν έκανε καμιά υπόθεση για την πιθανή λειτουργία αυτών των κυττάρων, δημοσίευσε όμως τα ευρήματά του σε ένα σύντομο άρθρο, που σύντομα ξεχάστηκε. Το όνομα του νεαρού φοιτητή της ιατρικής ήταν Paul Langerhans (1847-1888) και αυτοί οι "σωροί των κυττάρων" ονομάζονται σήμερα "Νησίδια του Langerhans".

Σταθμός στην ιστορία του διαβήτη αποτελεί το έτος 1889, καθώς οι Γερμανοί ιατροί Oscar Minkowski (1858-1931) και Joseph von Mering (1849-1908) απέδειξαν τη σχέση παγκρέατος και διαβήτη. Αφαίρεσαν το πάγκρεας από ένα σκύλο κι έτσι παρατήρησαν την τυπική εικόνα του Διαβήτη όπως παρουσιάζεται στον άνθρωπο (πολυδιψία, χάσιμο βάρους, πολυουρία) και η εξέταση των ούρων τους έδειξε ότι περιέχουν αυξημένη ποσότητα γλυκόζης. Ήταν πλέον ξεκάθαρο ότι η αιτία του διαβήτη ήταν στο πάγκρεας.

Ένας σημαντικός ερευνητής που επέμενε στη θεραπεία του διαβήτη με εκχυλίσματα του παγκρέατος ήταν ο Georg Ludwig Zuelzer, ένας νεαρός γιατρός εσωτερικής παθολογίας του Βερολίνου. Με τα εκχυλίσματα του παγκρέατος, ο Zuelzer, το 1906 κατάφερε να βγάλει από το κώμα ένα διαβητικό. Ο Zuelzer, ονόμασε το παγκρεατικό εκχύλισμα "ακωματόλη" ("acomatol").

Έχει υπολογιστεί ότι, περίπου 400 ερευνητές εργάστηκαν στα επόμενα 30 χρόνια προς αυτή την κατεύθυνση. Μερικοί κατάφεραν να φτάσουν πολύ κοντά στο στόχο. Πιο κοντά από όλους έφθασε ο Nicolae Constantin Paulescu (1869-1931) καθηγητής Φυσιολογίας στη σχολή του Βουκουρεστίου, ο οποίος άρχισε τα πειράματα το 1916 με εκχυλίσματα παγκρέατος. Δημοσίευσε τις παρατηρήσεις του σε γαλλόφωνα περιοδικά το 1921, όπου ανέφερε ότι το εκχύλισμα παγκρέατος θα αποτελέσει μέθοδο θεραπείας του σακχαρώδη διαβήτη. Ωστόσο η μοίρα δεν επεφύλασσε στον επιστήμονα να είναι αυτός που θα ανακαλύψει την ινσουλίνη. Ο πρόσφατος, τότε, πρώτος παγκόσμιος πόλεμος, η καταγωγή του Paulescu (βαλκάνιος), καθώς και η γαλλική γλώσσα των δημοσιευμάτων του, έριξαν στην αφάνεια τις αναφορές του, παρόλο που είχε φθάσει πολύ κοντά.

Τελικά ο θρίαμβος ήλθε τις πρώτες μέρες του 1921, όταν οι Καναδοί Frederick Grant Banting (1891-1941) και Charles Best (1899-1978), ύστερα από μια πυρετώδη πειραματική εργασία περίπου 9 μηνών και με την υποστήριξη του καθηγητή φυσιολογίας J.J.R. Macleod (1867-1935) και τη βοήθεια του James Collip (1892-1965), κατάφεραν να ανακαλύψουν την ουσία που η έλλειψή της προκαλούσε τον σακχαρώδη Διαβήτη, δηλαδή την «Ινσουλίνη». Οι Banting και Best πραγματοποίησαν τα πειράματα τους σε σκυλιά και όταν είδαν ότι είχαν πετύχει με την θεραπεία τους, το επόμενο βήμα ήταν να χορηγήσουν ινσουλίνη σε διαβητικό άνθρωπο.



Εικόνα 2: Οι Banting και Best και το σκυλί με το όνομα «Marjorie» στο οποίο πραγματοποιήθηκε η πρώτη επιτυχής χορήγηση ινσουλίνης, (φωτογραφία από <http://www.sciencehistory.org>).

Η πρώτη δοκιμή της ινσουλίνης, έγινε στον Leonard Thompson, ένα δεκατετράχρονο διαβητικό παιδί (τύπου 1). Όταν μπήκε στο νοσοκομείο ο Leonard ζύγιζε 29 κιλά και μέρα με τη μέρα χειροτέρευε. Η πρώτη ένεση ινσουλίνης έγινε στις 11 Γενάρη του 1922. Τα αποτελέσματα δεν ήταν τα αναμενόμενα καθώς η πτώση του σακχάρου στο αίμα ήταν μόνο 25%. Σε μια νέα όμως θεραπευτική δοκιμή, που έγινε μετά από 12 μέρες, στις 23 Γενάρη, με νέα εκχυλίσματα που παρασκευάστηκαν από τον Collip, η ανταπόκριση ήταν πραγματικά θαυμαστική. Η γλυκοζουρία και η κετονουρία εξαφανίστηκαν. Το σάκχαρο του αίματος από 520 mg/dL έπεσε στα 120 mg/dL και το παιδί μέσα σε μερικές ανέκτησε τις δυνάμεις του. Από εκείνη τη μέρα αρχίζει η Εποχή της Ινσουλίνης και πλέον οι διαβητικοί έχουν τη θεραπεία που θα τους σώσει τη ζωή.



Εικόνα 3: Ο Leonard Thompson (1908-1935), ο πρώτος άνθρωπος με διαβήτη που έλαβε ινσουλίνη ως θεραπεία το 1922. Αριστερά πριν λάβει τη θεραπεία και δεξιά μερικές βδομάδες μετά την χορήγηση ινσουλίνης. (φωτογραφία από <http://www.diabetesbook.org>)

Η αμερικανική εταιρεία Eli Lilly ανέλαβε την εμπορική παραγωγή της ινσουλίνης. Μέσα σ' ένα χρόνο, η ινσουλίνη ήταν διαθέσιμη σε απεριόριστες ποσότητες και ήταν το "ελιξίριο της ζωής" για χιλιάδες διαβητικούς. Στα τέλη του 1923, οι Banting και Macleod τιμήθηκαν με το βραβείο Nobel για την ανακάλυψη της ινσουλίνης. Οι τιμηθέντες μοιράστηκαν το βραβείο με τους συνεργάτες τους, τον Best και τον Collip.

Τα επόμενα χρόνια κατανοήθηκε πλήρως η παθοφυσιολογία του διαβήτη, η χορήγηση της ινσουλίνης εξελίχθηκε και πλήθος νέων θεραπευτικών επιλογών προστέθηκαν στο οπλοστάσιο της ιατρικής κοινότητας. Σήμερα, ο Σακχαρώδης Διαβήτης αποτελεί ένα μεγάλο μέρος της έρευνας για νέα φάρμακα ώστε να βελτιωθεί η ζωή των εκατομμυρίων ασθενών ανά τον κόσμο, που μάλιστα αυξάνονται συνεχώς.

Βιβλιογραφία Ενότητας 1.1: (Poretsky, 2002), (Eknoyan et al., 2005), (Lakhtakia, 2013), (Von Engelhardt, 1989), (Papaspnyros, 1952), (Sanders, 2012) και (Vecchio et al., 2018)

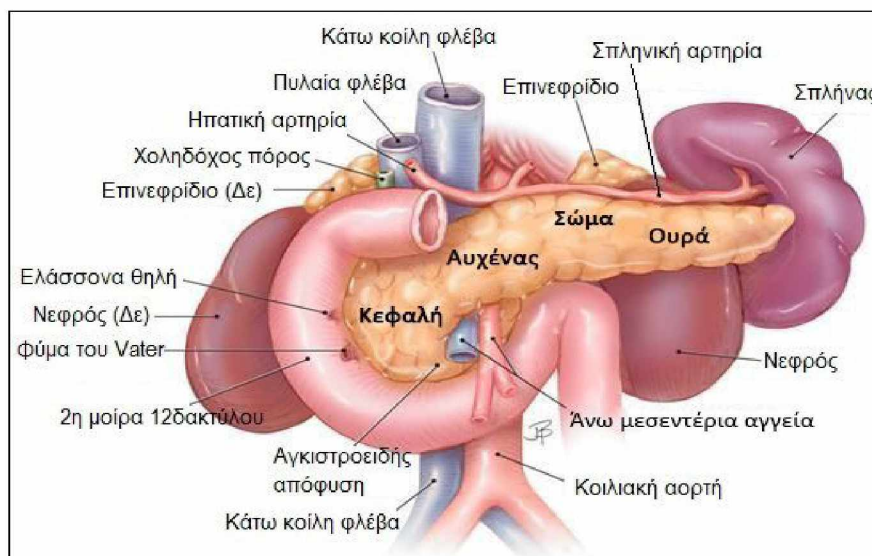
1.2 Η ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης είναι μια μεταβολική διαταραχή στην οποία εμπλέκεται η ενδοκρινής μοίρα του παγκρέατος. Ο Σακχαρώδης διαβήτης διαταράσσει τον μεταβολισμό των υδατανθράκων, λιπιδίων και πρωτεϊνών και οφείλεται σε μείωση της παραγωγής ινσουλίνης και/ή σε μείωση της ικανότητας των οργάνων – στόχων να ανταποκριθούν στην ινσουλίνη.

1.2.1 ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΚΑΙ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

1.2.1.1 ΠΑΓΚΡΕΑΣ

Το πάγκρεας είναι ένα κιτρινωπό, επίμηκες ενδοκρινές όργανο με μήκος 12 έως 15 cm. Βρίσκεται πίσω από την κοιλιά και εκτείνεται οριζοντίως μεταξύ στομάχου και δωδεκαδάκτυλου. Το πάγκρεας έχει και ενδοκρινείς και εξωκρινείς λειτουργίες. Οι ενδοκρινείς λειτουργίες αφορούν κυρίως την απελευθέρωση ινσουλίνης και γλυκαγόνης στην κυκλοφορία, καθώς και οι δυο ορμόνες έχουν άμεση σχέση με τον έλεγχο των επιπέδων της γλυκόζης στο αίμα. Το πάγκρεας αποτελείται από τέσσερις περιοχές: κεφαλή, αυχένas, σώμα και ουρά, όπου η άκρη της ουράς βρίσκεται κοντά στον σπλήνα, στην αριστερή πλευρά της κοιλίας.



Εικόνα 4: Ανατομία του Παγκρέατος. Φαίνονται τα βασικά του μέρη (Κεφαλή, Αυχένas, Σώμα και Ουρά) καθώς και γειτονικά του όργανα κ.α. (προσαρμογή από <http://humanbiologylab.pbworks.com>).

Το πάγκρεας αποτελείται από κύτταρα, τα οποία είναι ειδικευμένα για τις ενδοκρινείς και εξωκρινείς λειτουργίες του. Η εξωκρινής μοίρα του παγκρέατος παράγει και απελευθερώνει ένζυμα στον εντερικό σωλήνα, όπου και παίζουν σημαντικό ρόλο στη διαδικασία της πέψης. Το μεγαλύτερο μέρος του παγκρέατος αποτελείται από εξωκρινή ιστό.

Η ενδοκρινής μοίρα του παγκρέατος παράγει ορμόνες, τους χημικούς αγγελιοφόρους του ενδοκρινικού συστήματος. Οι κυριότερες ορμόνες του παγκρέατος είναι η ινσουλίνη και η γλυκαγόνη, οι οποίες έχουν μεγάλη σημασία για τη ρύθμιση των μεταβολικών διεργασιών του οργανισμού, και ειδικότερα την αποθήκευση και χρησιμοποίηση της γλυκόζης. Η ινσουλίνη και η γλυκαγόνη αποτελούνται από αμινοξέα συνδεδεμένα μεταξύ τους, πρόκειται δηλαδή για πεπτιδικές ορμόνες.

Η ενδοκρινής μοίρα του παγκρέατος αποτελείται από μικρές ομάδες κυττάρων διασκορπισμένων σε όλο το πάγκρεας. Οι ομάδες αυτές μοιάζουν με «νησίδια» ενδοκρινών κυττάρων, που είναι διασκορπισμένα ανάμεσα στα εξωκρινή κύτταρα. Ονομάζονται νησίδια του Langerhans, προς τιμήν του επιστήμονα Paul Langerhans (1847-1888), που τα περιέγραψε για πρώτη φορά το 1868.

Τα νησίδια του Langerhans παράγουν διάφορες ενδοκρινείς ορμόνες, που είναι όλες πεπτιδικές ορμόνες, και τις οποίες εκκρίνουν απευθείας στο αίμα. Η γρήγορη πρόσληψη αυτών των ορμονών στο αίμα υποβοηθάται από την πλούσια αιμάτωση των νησιδίων. Η ροή αίματος προς τα νησίδια έχει βρεθεί ότι είναι δυσανάλογα μεγάλη (10% έως 20% της ροής αίματος στο πάγκρεας) όταν αυτά αντιστοιχούν στο 1% με 2% του όγκου του παγκρέατος.

Η ενδοκρινής μοίρα του παγκρέατος περιέχει περισσότερα από ένα εκατομμύριο νησίδια. Κάθε νησίδιο περιέχει περίπου 2.500 σφαιροειδή κύτταρα που κατατάσσονται σε τέσσερις διαφορετικούς τύπους κυττάρων. Κάθε τύπος κυττάρου παράγει και εκκρίνει μια διαφορετική ορμόνη. Οι τέσσερις τύποι κυττάρων των νησιδίων ονομάζονται α, β, δ και πολυπεπτιδικά κύτταρα του παγκρέατος.

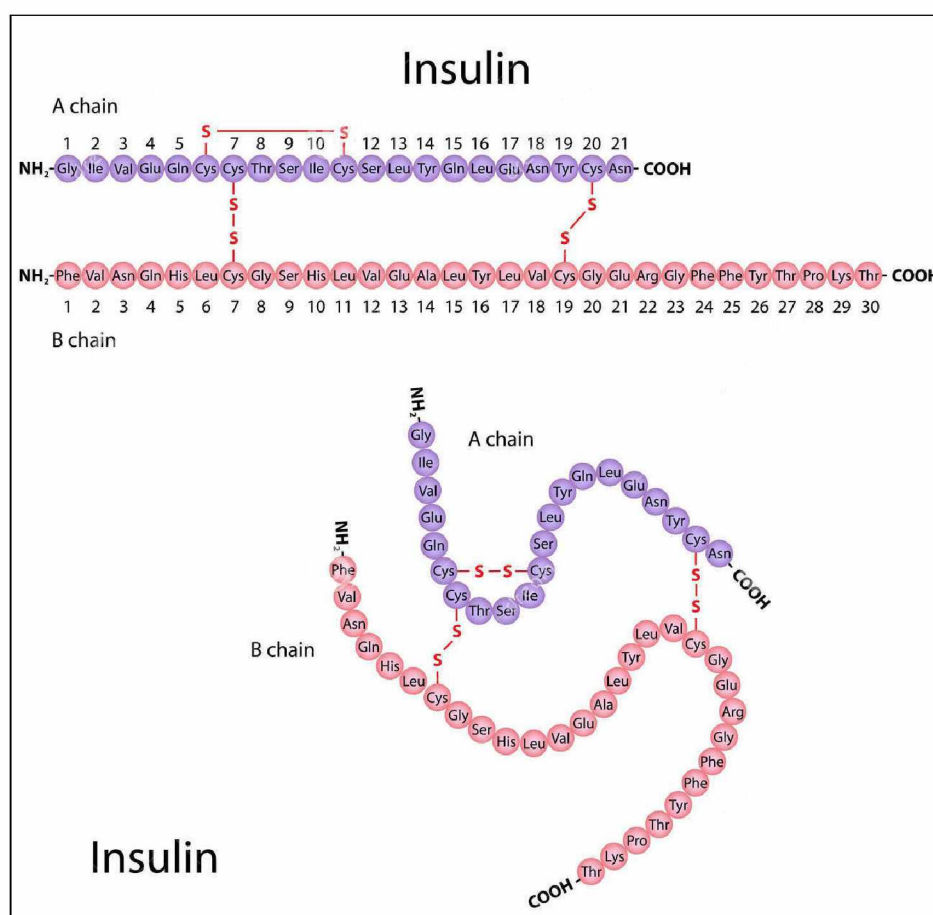
Τα α κύτταρα εκκρίνουν γλυκαγόνη και αποτελούν το 15% έως 20% του συνολικού αριθμού των νησιδιακών κυττάρων. Τα β κύτταρα είναι ο πολυπληθέστερος τύπος νησιδιακών κυττάρων και αντιστοιχεί στο 60% με 80% όλων των νησιδιακών κυττάρων. Παράγουν και εκκρίνουν την ινσουλίνη και μια άλλη ορμόνη που ονομάζεται αμυλίνη. Τα δ κύτταρα παράγουν και εκκρίνουν σωματοστατίνη και αντιστοιχούν στο 5% έως 10% όλων των νησιδιακών κυττάρων. Τα πολυπεπτιδικά κύτταρα του παγκρέατος (PP κύτταρα) μπορεί να συμβάλλουν στη ρύθμιση της απελευθέρωσης των πεπτιδικών ενζύμων του παγκρέατος. Συμπερασματικά, τα νησίδια του Langerhans, παράγουν και εκκρίνουν τις δυο βασικές ορμόνες που εμπλέκονται στον έλεγχο των επιπέδων γλυκόζης του αίματος, την ινσουλίνη και την γλυκαγόνη.

Βιβλιογραφία Ενότητας 1.2.1.1: (Kahn CR et al., 1994), (Poretsky, 2002), (Skyler et al., 2017)

1.2.1.2 ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ

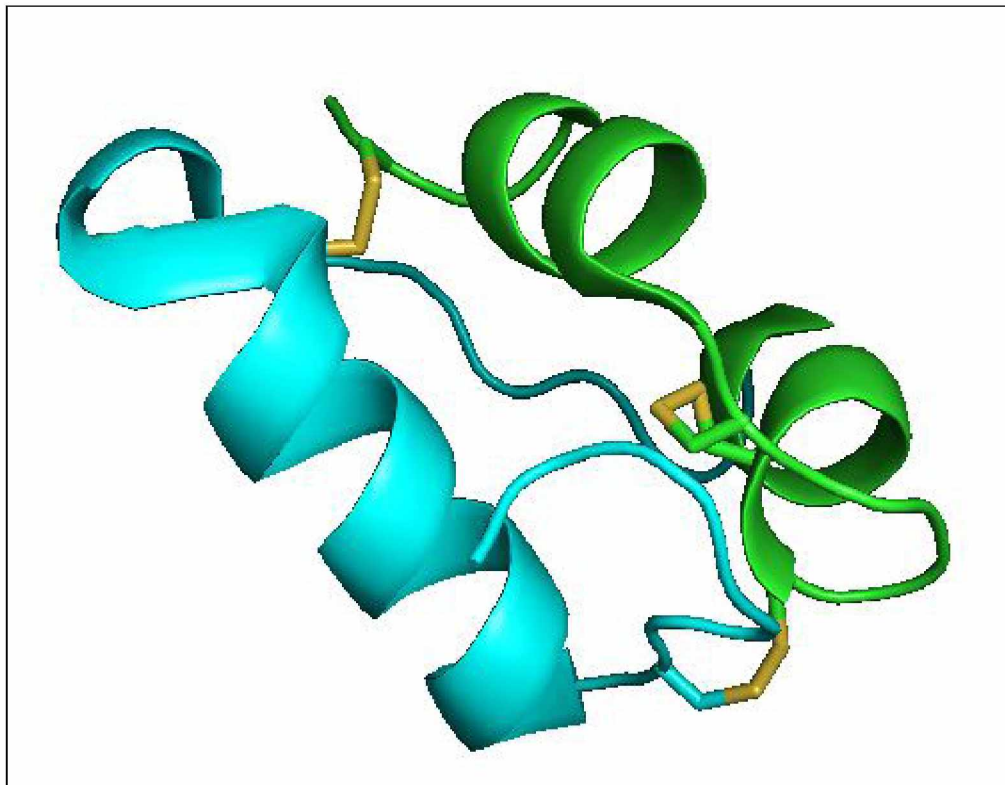
Η ινσουλίνη είναι μια μικρή πολυπεπτιδική ορμόνη που αποτελείται από 51 αμινοξέα. Η ινσουλίνη παράγεται από τα β κύτταρα των νησίδων του Langerhans στο πάγκρεας. Είναι η ορμόνη που ευθύνεται στο μεγαλύτερο βαθμό για τον έλεγχο του μεταβολισμού της γλυκόζης. Το 1953 ο Frederick Sanger (1918 – 2013) προσδιόρισε την αλληλουχία των αμινοξέων της ινσουλίνης το οποίο αποτελεί σημείο σταθμό για την επιστήμη της βιοχημείας, διότι απέδειξε για πρώτη φορά ότι μια πρωτεΐνη έχει μια απόλυτα καθορισμένη αλληλουχία αμινοξέων. Επίσης έδειξε ότι η ινσουλίνη αποτελείται μόνο από L – αμινοξέα που συνδέονται με πεπτιδικούς δεσμούς μεταξύ της αμινικής ομάδας και της καρβοξυλικής ομάδας.

Η πρωτοταγής δομή της ινσουλίνης αποτελείται από 2 πολυπεπτιδικές αλυσίδες οι οποίες ενώνονται μεταξύ τους με δισουλφιδικούς δεσμούς. Συνολικά αποτελείται από 51 αμινοξέα, εκ των οποίων είναι 21 στην α-αλυσίδα και 30 στην β-αλυσίδα. Η α και η β αλυσίδα είναι συνδεδεμένες με δυο δισουλφιδικές γέφυρες. Ακόμα υπάρχει ένας δισουλφιδικός δεσμός μεταξύ του 6^{ου} και του 11^{ου} αμινοξέος της α-αλυσίδας, για λόγους σταθεροποίησης.



Εικόνα 5: Η πρωτοταγής δομή της ινσουλίνης. Φαίνονται οι δυο πολυπεπτιδικές αλυσίδες α και β, η αλληλουχία των αμινοξέων και οι θέσεις των δισουλφιδικών δεσμών. (εικόνα από <https://www.123rf.com>).

Στην τριτοταγή δομή της ινσουλίνης, και οι δύο αλυσίδες περιέχουν άλφα έλικες αλλά δεν περιέχουν βήτα επιφάνειες. Υπάρχουν τρεις (3) δισουλφιδικές γέφυρες που συμβάλλουν στη σταθερότητα της δομής και της ένωσης των δύο αλυσίδων μεταξύ τους. Η ινσουλίνη μπορεί επίσης να σχηματίσει διμερή σε διάλυμα λόγω της δέσμευσης υδρογόνου μεταξύ των αλυσίδων. Τα διμερή μπορούν να αλληλεπιδρούν περαιτέρω για να σχηματίσουν εξαμερή λόγω αλληλεπίδρασης μεταξύ υδρόφοβων επιφανειών.



Εικόνα 6: Η κρυσταλλογραφικά προσδιορισμένη τρισδιάστατη δομή της ανθρώπινης ινσουλίνης (PDBid: 3I40). Φαίνονται οι α-αλυσίδες και η απουσία β επιφανειών. Με πράσινο είναι χρωματισμένη η α αλυσίδα και με γαλάζιο η β αλυσίδα. Με κίτρινο είναι χρωματισμένοι οι τρεις δισουλφιδικοί δεσμοί που δίνουν σταθερότητα στη δομή. Η απεικόνιση έχει γίνει με τη χρήση του λογισμικού 3D απεικόνισης PyMOL.

Τα β κύτταρα πρώτα παράγουν ένα πρόδρομο μόριο την προΐνσουλίνη, η οποία μετατρέπεται σε ινσουλίνη μετά την αφαίρεση του μεσαίου τμήματος της. Η προΐνσουλίνη στη συνέχεια αποκόπτεται από ειδικά ένζυμα (προκομβερτάσες) σε ινσουλίνη και σε πεπτίδιο C. Η ινσουλίνη ύστερα αποθηκεύεται σε εκκριτικά κυστίδια.

Βιβλιογραφία ενότητας 1.2.1.2: (Timofeev et al., 2008), (Berg et al., 2002)

1.2.1.3 ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΓΛΥΚΟΖΗΣ

Μαζί με το νευρικό σύστημα, το ενδοκρινικό σύστημα κατευθύνει τις μεταβολικές δραστηριότητες και συμβάλλει στη διατήρηση της ομοιόστασης. Ομοιόσταση ορίζεται ως οι μεταβολικές αντιδράσεις που γίνονται σε μόνιμη βάση με σκοπό να διατηρηθεί μια κατάσταση εσωτερικής ισορροπίας. Όπως και στο νευρικό σύστημα, το ενδοκρινικό σύστημα χρησιμοποιεί και αυτό χημικούς αγγελιοφόρους και χρησιμοποιούν τη μεταβίβαση σημάτων για να εκτελούν τις δραστηριότητες του. Στη παρούσα ενότητα θα παρουσιαστεί ο ομοιοστατικός μηχανισμός του φυσιολογικού ελέγχου της γλυκόζης στο αίμα.

Η γλυκόζη είναι η βασική πηγή ενέργειας για τον οργανισμό. Οι διατροφικοί υδατάνθρακες καταβολίζονται περαιτέρω σε επιμέρους γλυκόζες όπως είναι η φρουκτόζη και η γλυκόζη. Αν δεν υπάρχει αρκετή γλυκόζη τότε χρησιμοποιούνται τα λίπη ως πηγή ενέργειας. Κατά τη διάρκεια του καταβολισμού τα σύνθετα υλικά διασπώνται για να απελευθερωθεί ενέργεια. Ένα παράδειγμα καταβολικής ορμόνης είναι η γλυκαγόνη, η οποία διασπά το αποθηκευμένο γλυκογόνο σε γλυκόζη. Μια από τις πλέον βασικές ενεργειακές διεργασίες είναι ο καταβολισμός της γλυκόζης σε διοξείδιο του άνθρακα και νερό που παράγει ενέργεια.

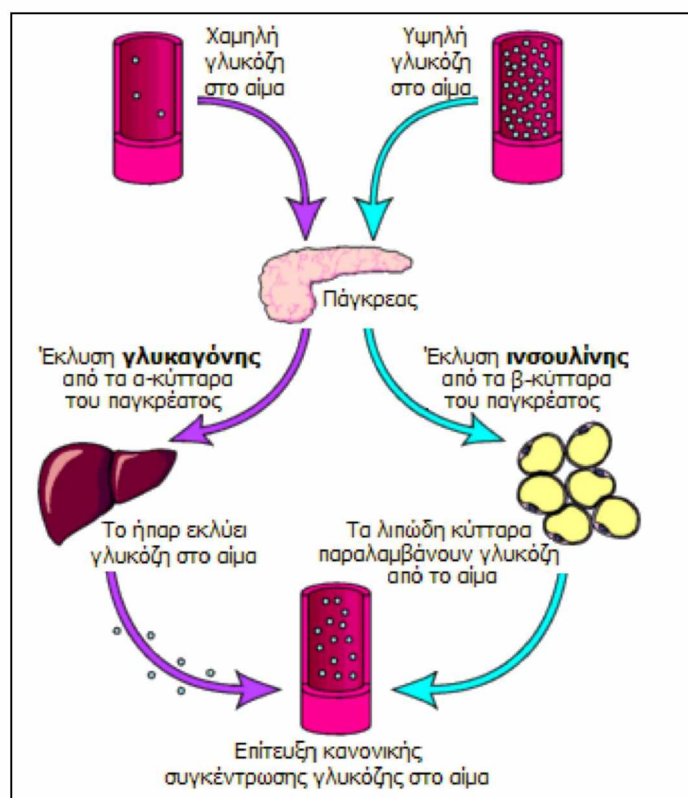
Όταν υπάρχει επάρκεια γλυκόζης και ινσουλίνης, το ήπαρ και τα μυϊκά κύτταρα μετατρέπουν τη γλυκόζη σε ένα σύνθετο υδατάνθρακα που ονομάζεται γλυκογόνο που αποτελεί τη κυριότερη μορφή αποθήκευσης της γλυκόζης. Αυτή η αναβολική διεργασία ονομάζεται γλυκογονογένεση. Καθώς η γλυκόζη πλησιάζει στο κατώτερο φυσιολογικό της όριο, υπάρχει διαθέσιμο γλυκογόνο για να γίνει ο καταβολισμός του πάλι σε γλυκόζη, η διαδικασία αυτή λέγεται γλυκογονόλυση. Το ήπαρ κατασκευάζει επίσης νέα μόρια γλυκόζης από λιπαρά οξέα και αμινοξέα, η διαδικασία αυτή ονομάζεται γλυκονεογένεση. Συνεπώς όλη η γλυκόζη αίματος δεν προέρχεται απευθείας από την κατανάλωση υδατανθράκων.

Καθώς αυξάνονται τα επίπεδα της γλυκόζης αίματος, ως ανταπόκριση στην πρόσληψη τροφής και θρεπτικών ουσιών, αυξάνονται και τα επίπεδα της ινσουλίνης. Η ινσουλίνη όχι μόνο προάγει την πρόσληψη γλυκόζης στα κύτταρα, είτε χρησιμοποιείται ως ενέργεια ή αποθηκεύεται ως γλυκογόνο, αλλά αναστέλλει και τη γλυκογονόλυση. Η ημίσεια ζωή ενός μορίου ινσουλίνης είναι μόνο 5 λεπτά περίπου, κι έτσι το β κύτταρο πρέπει συνεχώς να εκκρίνει τουλάχιστον μια μικρή ποσότητα ινσουλίνης, ακόμα και κατά τη διάρκεια της ασιτίας. Περίπου το 80% της ινσουλίνης διασπάται από το ήπαρ και τους νεφρούς.

Η γλυκαγόνη εκκρίνεται από τα α κύτταρα του παγκρέατος. Η γλυκαγόνη δρα με αντίθετο τρόπο από την ινσουλίνη. Ενώ η ινσουλίνη υποκινεί το σχηματισμό γλυκογόνου στο ήπαρ

και τους μυς, η γλυκαγόνη διασπά το γλυκογόνο, με αποτέλεσμα την αύξηση της γλυκόζης αίματος.

Στον άνθρωπο, η φυσιολογική γλυκόζη αίματος νηστείας είναι μεταξύ 75 mg/dL και 100 mg/dL. Μετά τα γεύματα, μπορεί κανονικά να αυξηθεί έως τα 140 mg/dL. Η ινσουλίνη και η γλυκαγόνη, καθώς και διάφορες άλλες ορμόνες, δρουν σε συνδυασμό προκειμένου να διατηρηθεί η γλυκόζη στο ευγλυκαιμικό πλαίσιο. Η αύξηση της γλυκόζης έπεται από κάποιο γεύμα προάγει την έκκριση ινσουλίνης, η οποία με τη σειρά της προάγει τη περιφερική πρόσληψη γλυκόζης στους ιστούς που είναι ευαίσθητοι στην ινσουλίνη όπως λιπώδης, ήπαρ, και μυϊκός, όπου η γλυκόζη είτε μεταβολίζεται είτε αποθηκεύεται. Η έκκριση ινσουλίνης δεν μηδενίζει ποτέ (ακόμα και σε παρατεταμένη αστία) λόγω της επίδρασης της ινσουλίνης στον έλεγχο μεταβολισμού του λίπους. Η κατανάλωση τροφής προκαλεί έως και δεκαπλάσια αύξηση των επιπέδων ινσουλίνης σε σχέση με την κατάσταση νηστείας. Τα επίπεδα της ινσουλίνης τείνουν να κορυφωθούν σε 30 έως 40 λεπτά μετά την πρόσληψη τροφής.



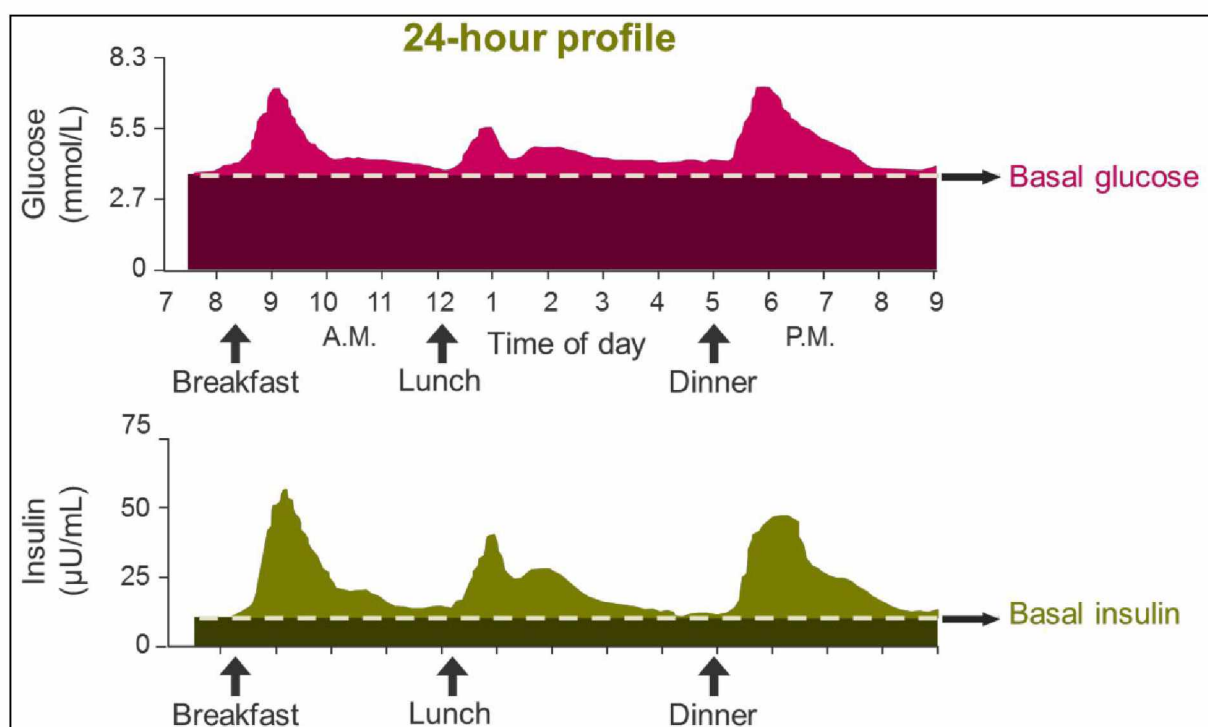
Εικόνα 7: Ο φυσιολογικός έλεγχος της γλυκόζης στο αίμα με τη «συνεργασία» των ορμονών της ινσουλίνης και της γλυκαγόνης. (προσαρμογή από <https://biology-igcse.weebly.com>).

Το ήπαρ δέχεται τις υψηλότερες συγκεντρώσεις ινσουλίνης από οποιοδήποτε άλλο όργανο. Στο ήπαρ, η ινσουλίνη μετατρέπει τη γλυκόζη σε γλυκογόνο, αναστέλλει τη γλυκογονόλυση και προάγει τη σύνθεση λιπών και πρωτεϊνών, ενώ αναστέλλει τη γλυκονεογένεση και τη κετογένεση.

Η ινσουλίνη προάγει την είσοδο της γλυκόζης στα μυϊκά κύτταρα διευκολύνοντας τη διάχυση της γλυκόζης μέσα από τις κυτταρικές μεμβράνες. Αυτό επιτυγχάνεται με τη βοήθεια των πρωτεϊνών μεταφοράς γλυκόζης (GLU.T.). Η ινσουλίνη προσκολλάται αρχικά στους υποδοχείς ινσουλίνης στο εξωτερικό του μυϊκού κυττάρου. Αυτή η σύνδεση της ινσουλίνης με τους μεμβρανικούς υποδοχείς προκαλεί μια αλληλουχία από μεταδιδόμενα σήματα μέσα στο κύτταρο, τα οποία οδηγούν τις πρωτεΐνες μεταφοράς γλυκόζης να μετακινηθούν στην επιφάνεια του κυττάρου, να σχηματίσουν ένα δίαυλο και να επιτρέψουν στη γλυκόζη να εισέλθει στο κύτταρο. Χωρίς την ινσουλίνη, οι πρωτεΐνες μεταφοράς της γλυκόζης παραμένουν εντός του κυττάρου και δεν επιτρέπουν την είσοδο της γλυκόζης.

Επίσης, η ινσουλίνη επιδρά στα παρακείμενα α – κύτταρα του παγκρέατος για να αναστείλει την έκκριση γλυκαγόνης.

Συνοψίζοντας, είναι σαφές ότι η ινσουλίνη και η γλυκαγόνη παίζουν σημαντικό ρόλο στον έλεγχο των επιπέδων γλυκόζης αίματος. Είναι σαφές ότι υπάρχει μια λεπτή ισορροπία ανάμεσα στη δράση της ινσουλίνης και εκείνη της γλυκαγόνης. Και οι δυο ορμόνες μαζί διατηρούν τη γλυκόζη εντός των στενών φυσιολογικών ορίων.



Εικόνα 8: Παρουσίαση του 24ωρου προφίλ ινσουλίνης και γλυκόζης σε υγιή άτομα, κατά τη διάρκεια νηστείας και ως απάντηση στα γεύματα. (φωτογραφία προσαρμογή από «*Insulin Therapy of Diabetes: Pathophysiology and Indications*», <https://www.medscape.org>).

Βιβλιογραφία Ενότητας 1.2.1.3: (Kahn CR et al., 1994), (Poretsky, 2002), (Skyler et al., 2017)

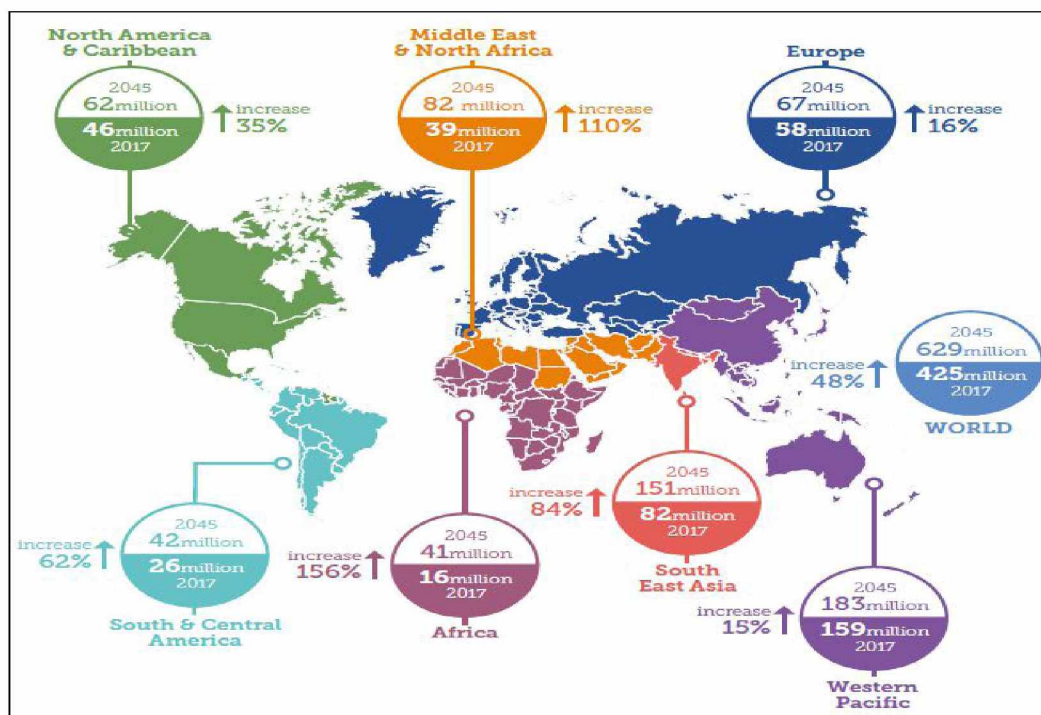
1.2.2 ΤΙ ΕΙΝΑΙ Ο ΔΙΑΒΗΤΗΣ

1.2.2.1 ΓΕΝΙΚΗ ΕΠΙΣΚΟΠΗΣΗ

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης είναι μια σύνθετη διαταραχή που συνίσταται σε διαταραγμένο μεταβολισμό της γλυκόζης, των πρωτεϊνών και του λίπους. Ο διαβήτης χαρακτηρίζεται από ανεπάρκεια ινσουλίνης και, κατά συνέπεια, το κοινό χαρακτηριστικό σε κάθε μορφή διαβήτη είναι η υπεργλυκαιμία, δηλαδή μόνιμα αυξημένα επίπεδα γλυκόζης.

Η Διεθνής Ένωση Διαβήτη (International Diabetes Federation) υπολογίζει ότι:

- Τουλάχιστον 425.000.000 άτομα σε όλο τον κόσμο έχουν διαβήτη σήμερα και ότι έως το 2045 οι διαβητικοί όλου του κόσμου θα ξεπεράσουν τα 629.000.000 άτομα.
- Το ποσοστό των ασθενών με διαβήτη τύπου 2 μεγαλώνει στις περισσότερες χώρες.
- Το 79% των ασθενών με διαβήτη κατοικεί σε φτωχές και μεσαίες οικονομικά χώρες.
- Ο μεγαλύτερος αριθμός των διαβητικών ασθενών είναι μεταξύ 40 και 59 χρονών.
- Οι μισοί ασθενείς με διαβήτη (212.000.000) δεν έχουν διαγνωστεί.
- Ο διαβήτης κόστισε 727.000.000.000 \$ σε δαπάνες υγείας το 2017.
- Περισσότερα από 1.106.500 παιδιά νοσούν από διαβήτη τύπου 1.
- Περισσότερες από 21.000.000 γεννήσεις (1/7 γεννήσεις) επηρεάζονται από διαβήτη.
- Περίπου 325.000.000 άνθρωποι διατρέχουν κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη τύπου 2 (προδιαβητικοί).



Εικόνα 9: Αριθμητικά δεδομένα σχετικά με τον επιπολασμό του διαβήτη σε διάφορες περιοχές του πλανήτη. (Εικόνα από International Diabetes Federation, Diabetes Atlas Eighth Edition, 2017)

Η Αμερικάνικη Διαβητολογική Εταιρεία (ADA: American Diabetes Association) και διεθνείς οργανισμοί διακρίνουν δυο βασικούς τύπους διαβήτη. Τον τύπο 1 (5% - 10% των ασθενών) και τον τύπο 2 (90% - 95% των ασθενών). Ο διαβήτης τύπου 1 και ο διαβήτης τύπου 2 διαφέρουν ως προς την επίπτωση τους, το μοντέλο της κληρονομικότητας, την ανταπόκριση στην ινσουλίνη, το γενετικό υπόβαθρο και τα συνοδά νοσήματα. Υπάρχουν και άλλοι τύποι διαβήτη όπως ο διαβήτης κύησης.

Βιβλιογραφία Ενότητας 1.2.2.1: (International Diabetes Federation, Diabetes Atlas Eighth Edition, 2017), (ADA Guidelines 2019)

1.2.2.2 ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΤΥΠΟΥ 1

Ο διαβήτης τύπου 1 αναπτύσσεται συνήθως σε παιδιά και νέους ενήλικες (όμως πρέπει να επισημανθεί ότι μπορεί να εκδηλωθεί σε οποιαδήποτε ηλικία, από βρέφη μέχρι ηλικιωμένους). Στον διαβήτη τύπου 1 το ανοσοποιητικό σύστημα καταστρέφει τα β – κύτταρα του παγκρέατος μέσω ενός μηχανισμού που δεν είναι ακόμη απόλυτα κατανοητός. Η χορήγηση ινσουλίνης είναι απολύτως αναγκαία για την επιβίωση και τη διατήρηση της υγείας στα άτομα με διαβήτη τύπου 1.

Δεν είναι σαφώς γνωστή η ακριβής αιτιολογία του διαβήτη τύπου 1, αλλά το ανοσοποιητικό σύστημα παίζει σημαντικό ρόλο. Ο διαβήτης τύπου 1 είναι μια αυτοάνοση νόσος, κατά την οποία ο οργανισμός αρχίζει λανθασμένα να αντιμετωπίζει τα β – κύτταρα του παγκρέατος ως «ξένο» ιστό. Κατά συνέπεια, διάφορα ειδικευμένα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος αρχίζουν να καταστρέφουν τα β – κύτταρα. Η αυτοάνοση διαδικασία που οδηγεί στο διαβήτη τύπου 1 ξεκινά συνήθως αρκετά χρόνια πριν από την έναρξη των κλινικών εκδηλώσεων της νόσου.

Ο διαβήτης τύπου 1 χαρακτηρίζεται από απόλυτη έλλειψη ινσουλίνης και εκδηλώνεται απότομα. Τα άτομα με διαβήτη τύπου 1 πρέπει να παίρνουν εξωγενή ινσουλίνη για να επιβιώσουν, καθώς ο οργανισμός τους παράγει ελάχιστη ή και καθόλου ινσουλίνη. Περίπου 1 στα 400 με 500 παιδιά και εφήβους έχουν διαβήτη τύπου 1. Πριν την ανακάλυψη της ινσουλίνης το 1921, τα άτομα με διαβήτη τύπου 1 συνήθως πέθαιναν μέσα σε ένα χρόνο περίπου από τη διάγνωση τους. Σήμερα, αν και πρέπει να κάνουν αρκετές ενέσεις την ημέρα για να διατηρούν τα επίπεδα της γλυκόζης αίματος, μπορούν πλέον να προσδοκούν μια φυσιολογική ζωή, υπό την προϋπόθεση ότι διατηρούν τα επίπεδα της γλυκόζης αίματος όσο γίνεται πιο κοντά στο φυσιολογικό.

Ο διαβήτης τύπου 1 εκδηλώνεται περισσότερο σε άτομα καυκάσιας και βόρειο – ευρωπαϊκής καταγωγής. Τα ποσοστά διαβήτη τύπου 1 είναι υψηλότερα στη Σουηδία και στη Φιλανδία συγκριτικά με Αφρικάνικές χώρες. Γενικά όσο απομακρυνόμαστε από τον ισημερινό τόσο

μεγαλύτερος είναι ο κίνδυνος ανάπτυξης της νόσου. Επίσης, σε οικογένειες με ιστορικό διαβήτη τύπου 1, ο κίνδυνος για ανάπτυξη διαβήτη είναι μεγαλύτερος από ότι στον γενικό πληθυσμό, αλλά και πάλι παραμένει εξαιρετικά χαμηλός. Ο διαβήτης τύπου 1 δεν είναι αμιγώς γενετική διαταραχή, αντιθέτως είναι το αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης μεταξύ του περιβάλλοντος και της γενετικής προδιάθεσης για ανάπτυξη διαβήτη. Περίπου το 5% με 10% των διαβητικών ασθενών έχουν διαβήτη τύπου 1.



Εικόνα 10: Η ινσουλίνη ILETIN®. Η πρώτη (ζωική) ινσουλίνη που τέθηκε σε μαζική εμπορική κυκλοφορία το 1923. Παρασκευάστηκε από την Αμερικανική εταιρεία Eli Lilly. Με την κυκλοφορία της, πλέον οι ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 μπορούσαν να ζήσουν και να αποκτήσουν μια φυσιολογική ζωή. (φωτογραφία από <http://www.lilly.com>)

Ο διαβήτης τύπου 1 χαρακτηρίζεται από τα παρακάτω συμπτώματα, τα οποία συνήθως έχουν απότομη έναρξη λόγω της απόλυτης έλλειψης ινσουλίνης:

- Ανεξήγητα γρήγορη απώλεια βάρους.
- Θαμπή όραση
- Αδυναμία και υπερβολική κόπωση λόγω απώλειας πρωτεϊνών, νερού και ηλεκτρολυτών.
- Ευερεθιστότητα.
- Ξηρότητα, κνησμός δέρματος.
- Λοιμώξεις ή τραύματα που αργούν να επουλωθούν.
- Αναπνοή με γλυκιά οσμή λόγω της υπερβολικής παραγωγής κετονών.
- Πολυουρία.
- Πολυδιψία.
- Πολυφαγία

Βιβλιογραφία Ενότητας 1.2.2.2: (Kahn CR et al., 1994), (Poretsky, 2002), (Skyler et al., 2017), (Kharroubi et al., 2015), (ADA Guidelines 2019), (World Health Organization “Diabetes Fact Sheet”)

1.2.2.3 ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΤΥΠΟΥ 2

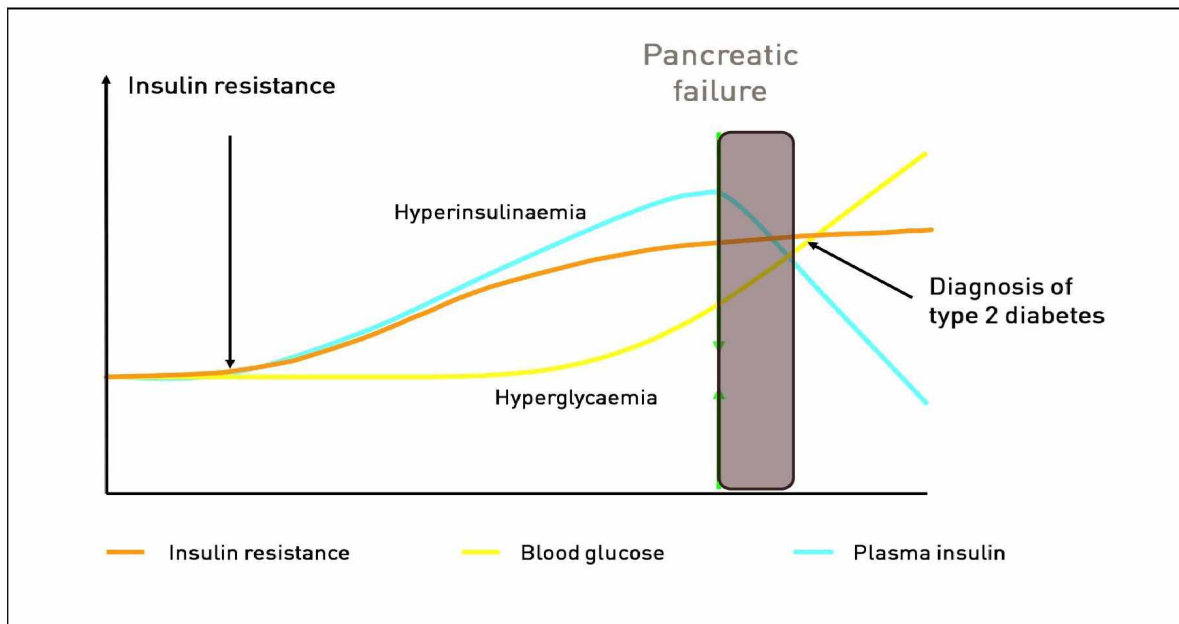
Ο Διαβήτης τύπου 2 είναι πολύ πιο σύνθετος από τον διαβήτη τύπου 1, και συνήθως προσβάλλει άτομα άνω των 40 ετών. Ο Διαβήτης τύπου 2 μπορεί να περιγραφεί ως μια σύνθετη μεταβολική νόσος, λόγω της σχετικής ανεπάρκειας ινσουλίνης σε υπόβαθρο περιφερικής ινσουλινοαντοχής, η οποία αφορά ειδικότερα το λιπώδη ιστό, τους μυς και το ήπαρ. Στα άτομα με γενετική προδιάθεση για ανάπτυξη διαβήτη τύπου 2, και συνήθως σε συνδυασμό με καθιστική ζωή και παχυσαρκία, η αντίσταση στην ινσουλίνη αναπτύσσεται σε διάστημα μερικών ετών και πολύ πριν τεθεί η διάγνωση του διαβήτη.

Αντίσταση στην ινσουλίνη είναι μια κατάσταση κατά την οποία τα κύτταρα – στόχοι έχουν μειωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη, παρότι τα επίπεδα της ορμόνης στην κυκλοφορία μπορεί να είναι αυξημένα. Λόγω της αντίστασης στην ινσουλίνη, τα β – κύτταρα παράγουν περισσότερη ινσουλίνη ώστε να ρυθμίσουν την γλυκόζη αίματος. Αρχικά, η αυξημένη ποσότητα ινσουλίνης είναι αρκετή για να διατηρηθούν φυσιολογικά τα επίπεδα γλυκόζης νηστείας. Ωστόσο καθώς εξελίσσεται η ινσουλινοαντίσταση με το καιρό, το πάγκρεας αδυνατεί να αντισταθμίσει με περαιτέρω αυξήσεις τα επίπεδα ινσουλίνης. Τελικά, με την συνεχιζόμενη ινσουλινοαντίσταση και τη δυσλειτουργία των β – κυττάρων, εκδηλώνεται υπεργλυκαιμία. Η ινσουλινοαντίσταση αναπτύσσεται σε αρχικό στάδιο της εξέλιξης προς το διαβήτη τύπου 2. Τέλος, ινσουλινοαντίσταση φαίνεται να έχουν το 92% των ασθενών με διαβήτη τύπου 2.

Ο διαβήτης τύπου 2 είναι μια πολυσύνθετη νόσος, που περιλαμβάνει πολύ περισσότερα από την ανεπάρκεια ινσουλίνης ή την αντίσταση στην ινσουλίνη. Πολλοί ασθενείς έχουν συνυπάρχουσες ασθένειες, όπως καρδιακή νόσο, υπέρταση και δυσλιπιδαιμία, κατάσταση που χαρακτηρίζεται ως μεταβολικό σύνδρομο.

Η έναρξη του διαβήτη τύπου 2 είναι σταδιακή, και συχνά η νόσος παραμένει αδιάγνωστη για χρόνια. Με τη πάροδο του χρόνου, όμως, η πρόοδος της νόσου συνήθως προκαλεί συμπτώματα που ωθούν τον ασθενή να συμβουλευτεί ιατρό. Συμπερασματικά ο διαβήτης είναι μια νόσος εξελισσόμενη μέσα στα χρόνια ζωής του ασθενούς καθώς επιτείνεται η δυσλειτουργία των β – κυττάρων και η ινσουλινοαντίσταση.

Περίπου το 90% των διαβητικών ασθενών έχουν διαβήτη τύπου 2.



Εικόνα 11: Εξέλιξη του Διαβήτη τύπου 2. Από τη φυσιολογική ανοχή γλυκόζης προς τη διαταραγμένη ανοχή γλυκόζης, όταν υπάρχει ινσουλινοαντίσταση, και τελικά στην εκδήλωση του διαβήτη τύπου 2. Εικόνα από (Edelman, 1998).

Οι κυριότεροι παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο ανάπτυξης διαβήτη τύπου 2 είναι:

- Ηλικία 45 ετών και άνω.
- Παχυσαρκία, ιδίως στη περιοχή της κοιλιάς.
- Καθιστικός τρόπος ζωής.
- Οικογενειακό ιστορικό διαβήτη.
- Ιστορικό διαβήτη κύησης σε γυναίκες.
- Προηγούμενη διάγνωση διαταραγμένης ανοχής της γλυκόζης.

Ο διαβήτης τύπου 2 χαρακτηρίζεται από τα παρακάτω συμπτώματα (συνήθως ήπια):

- Πολυδιψία.
- Πολουρία.
- Πολυφαγία.
- Τομές και μώλωπες που αργούν να επουλωθούν.
- Αιμωδία στα χέρια ή στα πόδια.
- Θαμπή όραση.
- Κόπωση.
- Στυτική δυσλειτουργία
- Ξηρότητα ή κνησμός δέρματος.
- Υποτροπιάζουσες ή συχνές λοιμώξεις του δέρματος, των ούλων ή της ουροδόχου κύστης
- Ευερεθιστότητα.

Πίνακας 1: Σύγκριση Διαβήτη τύπου 1 και Διαβήτη τύπου 2.

Παράγοντας	Διαβήτης Τύπου 1	Διαβήτης Τύπου 2
% Διαβητικού Πληθυσμού	5% - 10%	+90%
Ηλικία Έναρξης	Συχνότερος σε παιδιά & Εφήβους	Ενήλικοι (>40 ετών)
Τύπος Έναρξης	Απότομα	Σταδιακά
Περιβαλλοντικοί Παράγοντες	Αυτοάνοση Διεργασία	Παχυσαρκία, Διατροφή & Καθιστική ζωή
Ενδογενής Ινσουλίνη	Ελάχιστη ή Καθόλου	Μειωμένη αλλά όχι απύουσα
Κατάσταση Θρέψης (Σώμα)	Λεπτοί	Συνήθως Παχύσαρκοί
Συμπτώματα Έναρξης	Πολυδιψία, Πολυουρία, Κόπωση	Συχνά κανένα, Ήπια Συμπτώματα

Βιβλιογραφία Ενότητας 1.2.2.3: (Kahn CR et al., 1994), (Kharroubi et al., 2015), (Poretsky, 2002), (Skyler et al., 2017), (ADA Guidelines 2019), (World Health Organization “Diabetes Fact Sheet”)

1.2.2.4 ΑΛΛΟΙ ΤΥΠΟΙ ΔΙΑΒΗΤΗ

Υπάρχουν και άλλοι τύποι διαβήτη λιγότερο συχνοί. Ο πιο διαδεδομένος από αυτούς είναι ο Σακχαρώδης Διαβήτης της Κύησης (ΣΔΚ). Ο ΣΔΚ ορίζεται ως οποιοσδήποτε βαθμού δυσανεξία στη γλυκόζη με έναρξη ή πρώτη αναγνώριση της κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Στις περισσότερες περιπτώσεις, η ρύθμιση της γλυκόζης θα επανέλθει στο φυσιολογικό μετά την εγκυμοσύνη. Κίνδυνοι που σχετίζονται με τον ΣΔΚ είναι μεταξύ άλλων το αυξημένο ποσοστό τοκετών με καισαρική τομή, λόγω μεγάλου μεγέθους του βρέφους, και η υπέρταση. Ο ΣΔΚ μπορεί να αντιμετωπιστεί με ιατρική διατροφική θεραπεία, ινσουλίνη και προγεννητική παρακολούθηση του εμβρύου. Οι γυναίκες με ΣΔΚ έχουν αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη διαβήτη τύπου 2 μετά την κύηση. Ο ΣΔΚ αφορά το 5% - 10% των περιστατικών διαβήτη.

Ακόμα υπάρχουν μερικοί πιο σπάνιοι τύποι διαβήτη. 1. Ο τύπος του Σακχαρώδη διαβήτη που προκαλείται από γενετικές διαταραχές της λειτουργίας των β – κυττάρων. Εδώ περιλαμβάνονται τα σύνδρομα του μονογονιδιακού διαβήτη, όπως ο νεογνικός διαβήτης και ο διαβήτης MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young). 2. Διαβήτης προκαλούμενος από γενετικές διαταραχές που αφορούν τη δράση της ινσουλίνης. 3. Διαβήτης προκαλούμενος από ενδοκρινόπαθειες, λοιμώξεις, νόσους του εξωκρινούς παγκρέατος (όπως η κυστική ίνωση). 4. Διαβήτης προκαλούμενος από φάρμακα ή χημικές ουσίες. 5. Γενετικά σύνδρομα που συνδυάζονται με διαβήτη. Οι άλλοι αυτοί τύποι διαβήτη ενδεχομένως αντιστοιχούν στο 1% έως 5% όλων των περιπτώσεων.

Βιβλιογραφία Ενότητας 1.2.2.4: (Kahn CR et al., 1994), (Poretsky, 2002), (Skyler et al., 2017), (Kharroubi et al., 2015), (ADA Guidelines 2019), (World Health Organization “Diabetes Fact Sheet”)

1.2.3 ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

Υπεργλυκαιμία ορίζεται ως οποιαδήποτε συγκέντρωση γλυκόζης αίματος πάνω από το φυσιολογικό. Η υπεργλυκαιμία είναι το βασικό χαρακτηριστικό για όλους τους τύπους σακχαρώδη διαβήτη και αποτελεί και τη βάση για τη διάγνωση του. Η υπεργλυκαιμία οφείλεται στην ανεπάρκεια ινσουλίνης, στη πρόσληψη θερμίδων που υπερβαίνει την ποσότητα της διαθέσιμης ινσουλίνης, σε συνυπάρχουσα νόσο ή έντονο στρες και τέλος αν η φαρμακευτική αγωγή που λαμβάνει δεν ρυθμίζει την γλυκόζη αίματος στον ασθενή.

Ως αποτέλεσμα της υπεργλυκαιμίας, στο σακχαρώδη διαβήτη, παρατηρούνται βραχυπρόθεσμες και μακροπρόθεσμες επιπλοκές.

Οι βραχυπρόθεσμες επιπλοκές του διαβήτη αφορούν επείγουσες ιατρικές καταστάσεις που έχουν γρήγορη έναρξη και σύντομη διάρκεια. Οι πιο σοβαρές οξείες επιπλοκές του διαβήτη είναι η διαβητική κετοξέωση (ΔΚΟ) που είναι συνηθέστερη στο διαβήτη τύπου 1 και η υπεροσμωτική υπεργλυκαιμική κατάσταση (ΥΥΚ) που συναντάται στο διαβήτη τύπου 2.

Η ΔΚΟ είναι μια επείγουσα κατάσταση, κατά την οποία η μεγάλη έλλειψη ινσουλίνης οδηγεί όχι μόνο σε υπεργλυκαιμία, αλλά και σε μη ελεγχόμενη απελευθέρωση λιπών από τα αποθέματα λίπους. Με την ανεπάρκεια ινσουλίνης τα λίπη που απελευθερώνονται δεν οξειδώνονται πλήρως, γεγονός που γρήγορα οδηγεί σε συσσώρευση κετονικών σωμάτων και οξέων. Η ΔΚΟ μπορεί να επιφέρει αναπνευστική δυσχέρεια, κώμα ακόμα και θάνατο αν δεν αντιμετωπιστεί (ενδοφλέβια ινσουλινοθεραπεία). Η ΥΥΚ είναι μια επείγουσα κατάσταση κατά την οποία εκδηλώνεται έντονη υπεργλυκαιμία, αλλά χωρίς να υπάρχει οξέωση. Η βαριά υπεργλυκαιμία μπορεί να προκαλέσει υπερβολική διούρηση με αποτέλεσμα την αφυδάτωση.

Η υπογλυκαιμία ορίζεται ως γλυκόζη αίματος κάτω από το φυσιολογικό όριο. Η υπογλυκαιμία μπορεί να είναι ήπια ή βαριά. Υπογλυκαιμία μπορεί να προκύψει είτε διότι δεν φθάνει αρκετή γλυκόζη στο αίμα (παράλειψη κάποιου γεύματος) ή επειδή φεύγει από το αίμα υπερβολική ποσότητα γλυκόζης (όπως π.χ. κατά τη διάρκεια έντονης άσκησης) ως συνέπεια φαρμακευτικής ή με ινσουλίνη αγωγή. Συμπτώματα υπογλυκαιμίας είναι η εφίδρωση, ευερεθιστότητα, νευρικότητα, ταχυκαρδία, πείνα, κεφαλαλγία, σύγχυση, ναυτία, αδυναμία, αίσθημα παλμών και θαμπή όραση. Η υπογλυκαιμία χρειάζεται άμεση αντιμετώπιση. Η βαριά υπογλυκαιμία μάλιστα μπορεί να είναι απειλητική ακόμα και για τη ζωή του ασθενούς. Η συχνή εκδήλωση βαριάς υπογλυκαιμίας μπορεί να προκαλέσει απώλεια της γνωσιακής λειτουργίας και, μακροπρόθεσμα μη αναστρέψιμη βλάβη του εγκεφάλου.

Οι ασθενείς με διαβήτη διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν διάφορες επιπλοκές καθώς εξελίσσεται η νόσος τους. Οι μακροχρόνιες επιπλοκές αποτελούν την κυριότερη αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας του διαβήτη. Οι μακροπρόθεσμες επιπλοκές οφείλονται είτε σε μακροαγγειακή ή σε μικροαγγειακή βλάβη. Οι μακροαγγειακές επιπλοκές αφορούν βλάβη των μεγάλων αιμοφόρων αγγείων, ενώ οι μικροαγγειακές επιπλοκές αφορούν βλάβη μικρών αιμοφόρων αγγείων.

Οι μακροαγγειακές επιπλοκές περιλαμβάνουν την καρδιαγγειακή και αγγειοεγκεφαλική νόσο και αποτελούν την κυριότερη αιτία θανάτου στο διαβήτη. Καρδιαγγειακές επιπλοκές του διαβήτη είναι η στεφανιαία νόσος και η περιφερική αγγειοπάθεια. Οι καταστάσεις αυτές αφορούν παθολογικές μεταβολές στα μεγάλα αιμοφόρα αγγεία. Η πιο σημαντική από αυτές τις μεταβολές είναι η πάχυνση και η συσσώρευση των εναποθέσεων λιπιδίων στα αρτηριακά τοιχώματα (αθηροσκλήρυνση). Αυτές οι παθολογικές μεταβολές μπορεί να οδηγήσουν σε έμφραγμα του μυοκαρδίου και σε αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Οι ασθενείς με διαβήτη έχουν πολύ μεγαλύτερο κίνδυνο για εγκεφαλικό επεισόδιο.

Οι μικροαγγειακές επιπλοκές περιλαμβάνουν την νευροπάθεια (περιφερική και αυτόνομη), την αμφιβληστροειδοπάθεια και την νεφροπάθεια. Η διαβητική περιφερική νευροπάθεια προσβάλλει τα αισθητήρια νεύρα και τα κινητικά νεύρα των άκρων (μη αντίληψη πόνου). Η διαβητική αυτόνομη νευροπάθεια προσβάλλει τις «ακούσιες» λειτουργίες των εσωτερικών οργάνων (δυσκολία στη κένωση του στομαχιού, δυσκολία στη κένωση της κύστης και στυτική δυσλειτουργία). Η αμφιβληστροειδοπάθεια είναι καταστρεπτική νόσος του αμφιβληστροειδούς που μπορεί να προκαλέσει αιμορραγία, ισχαιμία και νεοαγγείωση. Η διαβητική νεφροπάθεια είναι μια προοδευτική νόσος που χρειάζεται αρκετά χρόνια για να αναπτυχθεί. Στην επιπλοκή αυτή μικροσκοπικά αιμοφόρα αγγεία στους νεφρούς (σπειράματα) που λειτουργούν ως φίλτρα παρουσιάζουν βλάβες. Αν δεν διορθωθεί τότε μακροπρόθεσμα μπορεί να καταστραφεί η βασική λειτουργία του νεφρού και ο ασθενής να χρειάζεται αιμοκάθαρση.

Πίνακας 2: Οι μακροπρόθεσμες επιπλοκές του Διαβήτη.

Μακροπρόθεσμες Επιπλοκές	
Μικροαγγειακές	Μακροαγγειακές
1. Νευροπάθεια (περιφερική & αυτόνομη)	1. Στεφανιαία Νόσος
2. Αμφιβληστροειδοπάθεια	2. Αρτηριακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο
3. Νεφροπάθεια	3. Περιφερική Αγγειοπάθεια

Βιβλιογραφία Ενότητας 1.2.3: (Kahn CR et al., 1994), (Poretsky, 2002), (Skyler et al., 2017), (ADA Guidelines 2019), (World Health Organization "Diabetes Fact Sheet"), (Miller CD et al., 2001)

1.3 ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΟ ΔΙΑΒΗΤΗ

Η διάγνωση του διαβήτη βασίζεται στα επίπεδα της γλυκόζης αίματος. Η Ελληνική Διαβητολογική Εταιρία (ΕΔΕ), η Ευρωπαϊκή Διαβητολογική Εταιρία (EASD) και η Αμερικάνικη Διαβητολογική Εταιρία (ADA) συνιστούν τις εξής εξετάσεις για τη διάγνωση του διαβήτη:

Γλυκόζη Πλάσματος Νηστείας (FPG – Fasting Plasma Glucose): Μετρείται σε δείγμα αίματος που έχει ληφθεί τουλάχιστον 8 ώρες μετά την τελευταία λήψη οποιωνδήποτε θερμίδων. Αν η τιμή της FPG βρεθεί ίση ή μεγαλύτερη των 126 mg/dL, σημαίνει διάγνωση διαβήτη.

Γλυκόζη Πλάσματος 2 ωρών ή Διαδικασία ανοχής της γλυκόζης από το στόμα (ΔΑΓΣ): Πραγματοποιείται κατά τη διαδικασία φόρτισης με γλυκόζη 75 γραμμαρίων. Αν βρεθεί μεγαλύτερη ή ίση των 200 mg/dL ώρες μετά τη φόρτιση, σημαίνει διάγνωση διαβήτη.

Τυχαία Μέτρηση Γλυκόζης: Αν βρεθεί μεγαλύτερη ή ίση των 200 mg/dL σε ασθενή με τυπικά συμπτώματα υπεργλυκαιμίας (πολυουρία, πολυφαγία, πολυδιψία κτλ.) ή υπεργλυκαιμικής κρίσης, σημαίνει διάγνωση διαβήτη.

Μέτρηση Γλυκοζυλιωμένης Αιμοσφαιρίνης (HbA1c): Η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη χρησιμοποιείται, για να καθορίσει το μέσο όρο των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα τους τελευταίους 2-3 μήνες. Η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη μετράται μετά από απλή αιμοληψία από φλεβικό αίμα ή με εξέταση τριχοειδικού αίματος (από το δάκτυλο), εφόσον υπάρχει ειδική συσκευή. Καθώς η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη δεν επηρεάζεται από βραχυπρόθεσμες διακυμάνσεις των επιπέδων σακχάρου (για παράδειγμα μετά από γεύμα) η εξέτασή της μπορεί να λάβει χώρα ανεξάρτητα από τη λήψη τροφής. Αν η τιμή της HbA1c είναι μεγαλύτερη του 6,5%, τότε έχουμε διάγνωση διαβήτη.

*Αξίζει να σημειωθεί ότι επίσημα σαν μέθοδος διάγνωσης διαβήτη αναγνωρίζεται μόνο από την ADA καθώς χρειάζονται εξειδικευμένα εργαστήρια και αυστηρά πρότυπα ποιότητας.

Βιβλιογραφία Ενότητας 1.3: (ADA guidelines 2019), (EASD Guidelines), (AACE Guidelines 2019), (ΕΔΕ Κατευθυντήριες Οδηγίες 2018-2019), (Kharroubi et al., 2015)

1.4 ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΥ ΔΙΑΒΗΤΗ

Σε αντίθεση με τις οξείες παθήσεις, όπως η πνευμονία ή η σκωληκοειδίτιδα, όπου μπορεί να χορηγηθεί κάποια αντιβίωση ή να γίνει χειρουργική επέμβαση, ο διαβήτης είναι μια χρόνια νόσος που διαρκεί για όλη τη ζωή και προϋποθέτει ότι ο ίδιος ο ασθενής θα συμμετέχει ενεργά στη φροντίδα του. Αν ο ασθενής δεν είναι πρόθυμος να ασχοληθεί με ο διαβήτη του, τότε η ομάδα θεραπείας δεν μπορεί να κάνει πολλά πράγματα για να αλλάξει την έκβαση.

Σαφώς, η αντιμετώπιση του διαβήτη τύπου 1 διαφέρει κάπως από του τύπου 2, ιδίως στην αρχή της νόσου. Ο κοινός θεραπευτικός στόχος και για τους δυο τύπους είναι ο έλεγχος της γλυκόζης, αλλά διαφέρει ο τρόπος. Οι ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 χρειάζονται αμέσως ινσουλίνη, και θα τη χρειάζονται για όλη τους τη ζωή. Οι ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, αντιθέτως, μπορεί να ξεκινήσουν χρησιμοποιώντας έναν μόνο αντιδιαβητικό παράγοντα από τον στόμα, αλλά με τον καιρό είναι πιθανό ότι θα χρειαστεί να περάσουν σε πιο επιθετικό τρόπο ελέγχου της γλυκόζης.

1.4.1 ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΙ ΣΤΟΧΟΙ

Υπάρχουν δυο βασικοί στόχοι στη θεραπεία του διαβήτη.

- Να διατηρηθούν τα επίπεδα γλυκόζης αίματος όσο γίνεται πιο κοντά στο φυσιολογικό έτσι ώστε να αποφευχθούν ή να καθυστερήσουν οι βραχυπρόθεσμες και μακροπρόθεσμες επιπλοκές του διαβήτη.
- Να παρέχεται θεραπεία συμβατή με το τρόπο ζωής και τις επιθυμίες του ασθενή, ενώ παράλληλα επιτυγχάνεται ο καλύτερος δυνατός γλυκαιμικός έλεγχος, καθώς και λιπιδίων και αρτηριακής πίεσης.

Οι καθημερινές μετρήσεις της γλυκόζης αίματος παρέχουν σημαντικές καθημερινές πληροφορίες (και βοηθούν στην προσαρμογή της θεραπείας) αλλά δεν δίνουν την ευρύτερη εικόνα του μακροχρόνιου ελέγχου. Για να καθοριστεί η αποτελεσματικότητα του μακροχρόνιου γλυκαιμικού ελέγχου χρησιμοποιείται η εξέταση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA_{1c} ή A1C). Με την A1C μετρείται η ποσότητα αιμοσφαιρίνης (πρωτεΐνη των ερυθροκυττάρων που μεταφέρει οξυγόνο) στην οποία έχουν προσδεθεί μόρια γλυκόζης με μη αναστρέψιμο τρόπο. Η γλυκόζη μπορεί να προσδεθεί σε όλες τις πρωτεΐνες στο πλαίσιο μιας διαδικασίας που ονομάζεται γλυκοζυλίωση. Όσο υψηλότερη γίνεται η συγκέντρωση γλυκόζης τόσο μεγαλύτερη ποσότητα γλυκοζυλιωμένης πρωτεΐνης σχηματίζεται. Όταν η γλυκόζη προσδεθεί στην αιμοσφαιρίνη, η αντίδραση είναι μη

αναστρέψιμη και η αιμοσφαιρίνη παραμένει γλυκοζυλιωμένη για 120 μέρες περίπου, όσο είναι η διάρκεια ζωής ενός ερυθροκυττάρου. Επειδή κάθε μέρα δημιουργούνται νέα ερυθροκύτταρα ενώ τα παλαιότερα «πεθαίνουν» καθημερινά, η A1C υποδεικνύει τη μέση έκθεση σε γλυκόζη για διάστημα 2-3 μηνών. Στα υγιή άτομα, η ποσότητα της αιμοσφαιρίνης που γλυκοζυλιώνεται είναι λιγότερο από 6%.

Συνιστώμενοι γλυκαιμικοί στόχοι της ADA (American Diabetes Association) για άτομα με διαβήτη:

- Προγευματική γλυκόζη πλάσματος: 80 – 130 mg/dL
- Μεταγευματική γλυκόζη πλάσματος: < 180 mg/dL
- A1C: < 7%
- LDL χοληστερόλη: < 100 mg/dL
- Τριγλυκερίδια: < 150 mg/dL
- HDL χοληστερόλη: > 40 mg/dL
- Αρτηριακή πίεση: > 130/80 mmHg

Συνιστώμενες τιμές γλυκόζης της AACE (Association of Clinical Endocrinologists) για άτομα με διαβήτη:

- Προγευματική γλυκόζη αίματος: < 110 mg/dL
- Μεταγευματική γλυκόζη αίματος: < 140 mg/dL
- A1C: ≤ 6,5%

1.4.2 ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΚΑΙ ΑΣΚΗΣΗ

Η διατροφή και η άσκηση είναι οι 2 βασικές συνιστώσες στη ζωή ενός διαβητικού.

Τα άτομα με κάθε τύπου σακχαρώδη διαβήτη πρέπει να διαμορφώσουν ένα πρόγραμμα γευμάτων σε συνεννόηση με διαιτολόγο ή ιατρό. Το πρόγραμμα αυτό προσαρμόζεται στις ανάγκες και στο τρόπο ζωής του κάθε ατόμου. Το πρόγραμμα γευμάτων για το διαβήτη περιλαμβάνει τρεις συνιστώσες: την ποσότητα (υπολογισμός της πρόσληψης θερμίδων και της πρόσληψης υδατανθράκων), τους τύπους των τροφών και το χρόνο κατανάλωσης των γευμάτων. Επειδή τα επίπεδα γλυκόζης παρουσιάζουν μεγάλη διαφοροποίηση στο διαβήτη, συνιστώνται σταθερές ώρες γευμάτων. Οι σωστές διατροφικές συνήθειες είναι επίσης σημαντικές σε σχέση με την άσκηση. Ο Ασθενής θα πρέπει να προγραμματίζει σωστά τη διατροφή του πριν και μετά την άσκηση, ώστε να αποφύγει πιθανές υπογλυκαιμίες.

Οι ασθενείς με διαβήτη τύπου 1, επειδή είναι λεπτοί, έχουν ως στόχο τη διατήρηση του σωματικού βάρους. Όποτε πρέπει οι θερμίδες να κατανέμονται ομοιόμορφα σε όλη τη διάρκεια της μέρας. Σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, οι ασθενείς συνήθως είναι υπέρβαροι, και έτσι ο στόχος είναι η απώλεια βάρους (σωματικού λίπους) και η διατήρηση του γλυκαιμικού ελέγχου.

Η μέτρια συστηματική άσκηση βοηθά σημαντικά στον έλεγχο των επιπέδων γλυκόζης και στη διατήρηση της καρδιαγγειακής υγείας. Η άσκηση βελτιώνει την ευαισθησία των ιστών στην ινσουλίνη και μειώνει τα επίπεδα ινσουλίνης σε κατάσταση νηστείας και μεταγευματικά. Η προσαρμογή του τρόπου ζωής μέσω της άσκησης μπορεί να είναι εξαιρετικά σημαντική για τη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου στα άτομα με διαβήτη τύπου 2. Ωστόσο, η άσκηση έχει κάποιους κινδύνους. Επειδή ενισχύει την δράση της ινσουλίνης υπάρχει ο κίνδυνος της υπογλυκαιμίας κατά τη διάρκεια και μετά την άσκηση.

Συμπερασματικά, το πρώτο και βασικό βήμα με το που διαγνωστεί κάποιος με οποιοδήποτε τύπο διαβήτη είναι η αλλαγή τρόπου ζωής, έχοντας πλέον μια σωστή και ισορροπημένη διατροφή και άσκηση, ενταγμένες στην καθημερινότητα του.

Εν συνεχεία, η θεραπεία του ασθενή από τον θεράποντα ιατρό του εξατομικεύεται ανάλογα με τον τύπο διαβήτη και τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του κάθε ασθενούς. Η βασική διαφοροποίηση όπως αναφέρθηκε ήδη είναι ότι οι διαβητικοί τύπου 1 ξεκινάνε άμεσα χορήγηση ινσουλίνης, ενώ ο διαβητικός τύπου 2 έχει περισσότερες επιλογές, (ανάλογα με το στάδιο της νόσου που βρίσκεται) ξεκινώντας με από του στόματος αγωγές (Per os) και καθώς εξελίσσεται η νόσος περνάει σε περισσότερους συνδυασμούς μέχρι να φτάσει και αυτός στη χορήγηση ινσουλίνης.

1.4.3 ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

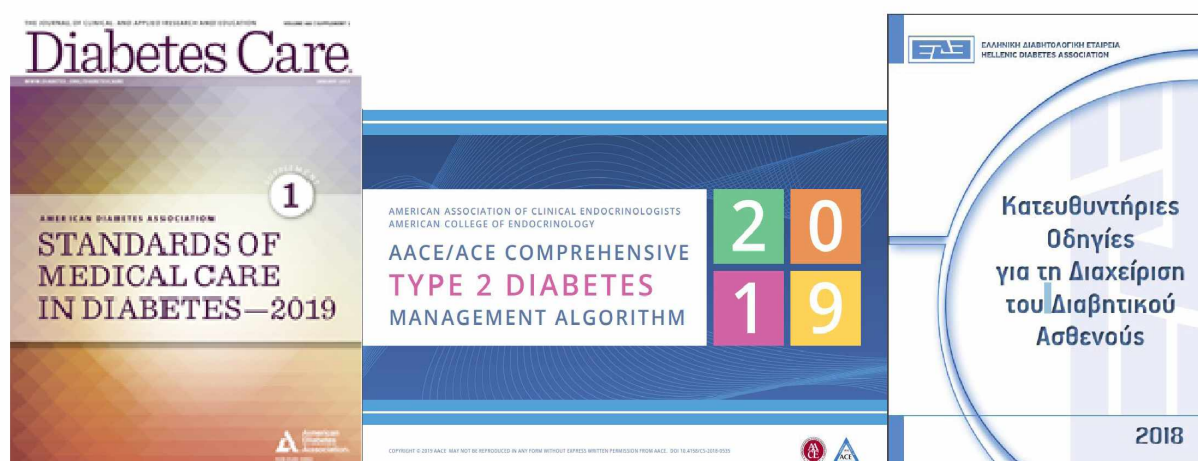
Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες, που παρέχονται από τις διεθνείς και εγχώριες επιστημονικές εταιρίες (ADA, ACCE, EASD, ΕΔΕ), όταν ο ασθενής δεν καταφέρει να επιτύχει τους στόχους με δίαιτα και άσκηση, τότε πρέπει σε συνεννόηση με τον θεράποντα ιατρό του να του χορηγηθεί φαρμακευτική αγωγή. Η φαρμακευτική αγωγή στο διαβήτη τύπου 2 μπορεί να είναι είτε δισκία (peros) είτε ενέσιμη, ενώ στο διαβήτη τύπου 1 είναι μόνο ενέσιμη και συγκεκριμένα ινσουλίνη. Στην επόμενη ενότητα (1.4.4) θα παρουσιαστούν οι κατευθυντήριες οδηγίες ενώ στο επόμενο κεφάλαιο (2.2) θα παρουσιαστούν αναλυτικά οι διαθέσιμες φαρμακευτικές αγωγές για τους διαβητικούς ασθενείς στην Ελλάδα.

Βιβλιογραφία Ενότητας 1.4: (ADA guidelines 2019), (EASD Guidelines), (AACE Guidelines 2019), (ΕΔΕ Κατευθυντήριες Οδηγίες 2018-2019)

1.4.4 ΔΙΕΘΝΕΙΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ (GUIDELINES)

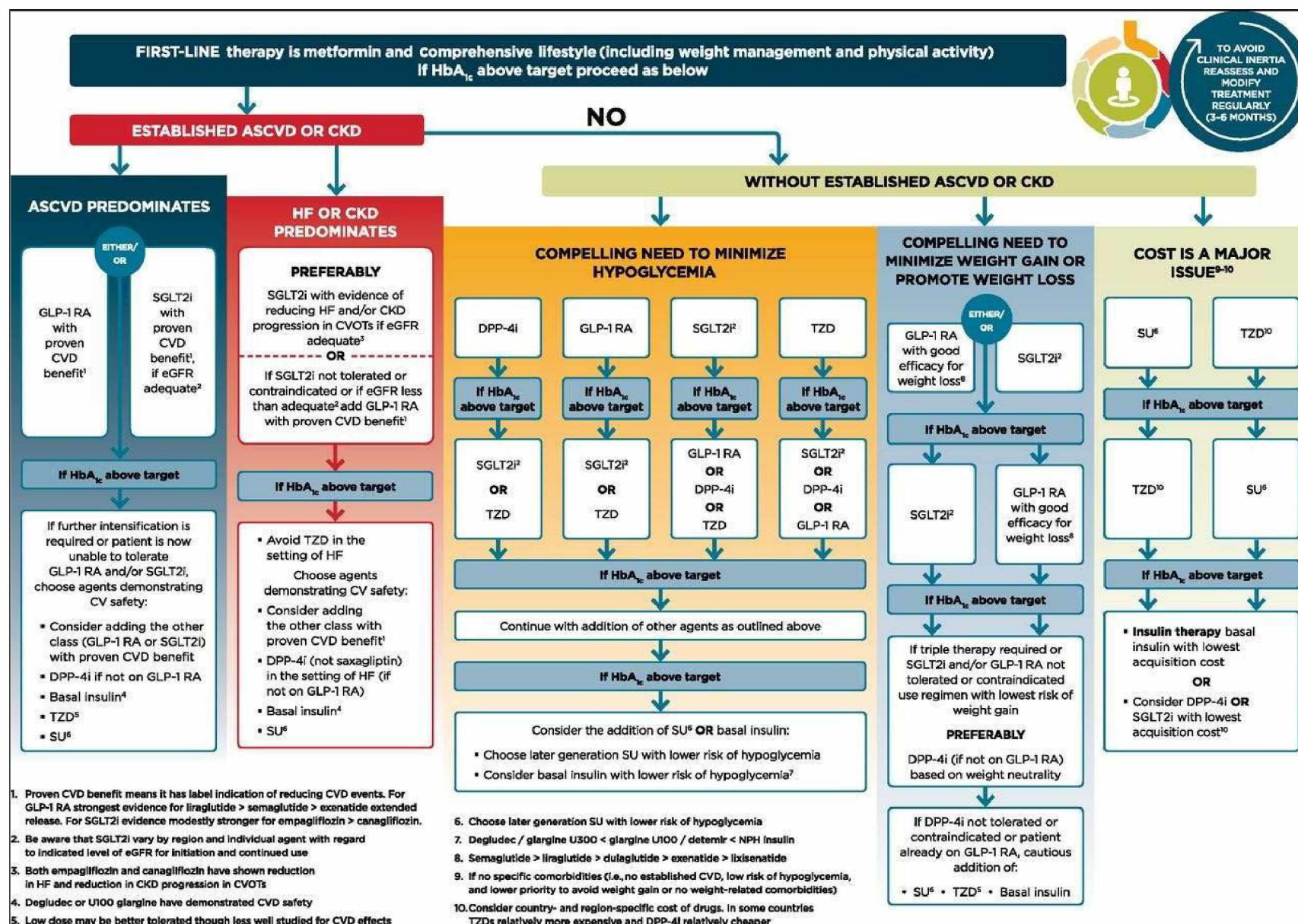
Οι κατευθυντήριες οδηγίες (guidelines) είναι ουσιαστικά ο τρόπος μεταφοράς των ευρημάτων της κλινικής έρευνας στον ιατρό. Διατυπώνονται από επιτροπές ειδικών και αποτελούν συστάσεις προς τους κλινικούς ιατρούς για τη φροντίδα ασθενών με συγκεκριμένα προβλήματα, υποβοηθώντας τους στη λήψη διαγνωστικών και θεραπευτικών αποφάσεων. Τα guidelines επικεντρώνονται συνήθως στην αποτελεσματικότητα των διαφόρων παρεμβάσεων ενώ τα τελευταία χρόνια δίνεται προσοχή και στην ισορροπία μεταξύ αποτελέσματος από τη μια πλευρά και πιθανών βλαβών και κόστους από την άλλη.

Σχετικά με την ασθένεια του σακχαρώδη διαβήτη, οι κυριότεροι πάροχοι κατευθυντήριων οδηγιών είναι τα guidelines της Αμερικάνικης Διαβητολογικής Εταιρίας (American Diabetes Association – ADA), της Αμερικάνικης Ενδοκρινολογικής Εταιρίας (American Association of Clinical Endocrinologists – AACE), της Ευρωπαϊκής Διαβητολογικής Εταιρίας (European Association for the Study of Diabetes – EASD) και σε τοπικό επίπεδο της Ελληνικής Διαβητολογικής Εταιρίας (ΕΔΕ). Οι κατευθυντήριες οδηγίες είναι συνήθως ετήσιες και παρά της μικροδιαφορές που μπορεί να έχουν σε κάθε επιστημονική εταιρία, σε γενικές γραμμές συμβαδίζουν ως προς την επιστημονική εξέλιξη της νόσου, ενσωματώνοντας στην καθημερινή κλινική πράξη τα νεότερα επιστημονικά δεδομένα.



Εικόνα 12: Τα εξώφυλλα των νεότερων κατευθυντηρίων οδηγιών σχετικά με τον σακχαρώδη διαβήτη. (Α) ADA 2019, (Μ) AACE 2019, (Δ) ΕΔΕ 2018-2019

Εικόνα 13: Η συννοσηρή οχηματική παρουσίαση των κατασκευημένων οδηγών της Αμερικανικής Διαβητολογικής Εταιρείας (American Diabetes Association – ADA) για το 2019. Για πρώτη φορά οι ασθενείς χωρίζονται σε δύο μεγάλες κατηγορίες (με ή χωρίς εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο).



2 ΚΥΡΙΟ ΜΕΡΟΣ

2.1 Ο ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ ΤΟΥ ΔΙΑΒΗΤΗ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

Έχουν γίνει διάφορες προσπάθειες να μετρηθεί ο επιπολασμός του σακχαρώδη διαβήτη στην Ελλάδα. Η πιο οργανωμένη προσπάθεια είναι η δημοσιευμένη μελέτη από το διαβητολογικό κέντρο του «Λαϊκού νοσοκομείου Αθηνών» σε συνεργασία με τον «Εθνικό Οργανισμό Παροχής Υπηρεσιών Υγείας (ΕΟΠΥΥ)» το 2016 (Liatis et al. 2016). Τα στοιχεία της μελέτης βασίστηκαν κυρίως στην ηλεκτρονική συνταγογράφηση μέσω του ΕΟΠΥΥ που εκτέλεσαν τα φαρμακεία της χώρας από 1/6/2014 έως 31/5/2015. Τα γενικά και ηλικιακά πληθυσμιακά στοιχεία είναι από τα επίσημα στοιχεία της Ελληνικής Στατιστικής Αρχής. Τα αποτελέσματα της μελέτης παρουσιάζονται στους παρακάτω πίνακες.

Στον πίνακα 3 φαίνεται ο επιπολασμός του διαβήτη τύπου 1 στον ελληνικό πληθυσμό συνολικά, ανά ηλικιακή κατηγορία, ανά φύλο, σε απόλυτα νούμερα και σε ποσοστό με τον συνολικό πληθυσμό. Στην Ελλάδα υπάρχουν συνολικά 24.785 ασθενείς με διαβήτη τύπου 1, οι οποίοι αντιστοιχούν στο 0,24% του συνολικού πληθυσμού. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, οι άνδρες είναι ελαφρώς πιο πιθανό να εκδηλώσουν διαβήτη τύπου 1, το οποίο γίνεται πιο έντονο μετά την ηλικία των 25.

Πίνακας 3: Ο επιπολασμός του Διαβήτη Τύπου 1 στον ελληνικό πληθυσμό συνολικά, ανά ηλικιακή κατηγορία, ανά φύλο, σε απόλυτα νούμερα και σε ποσοστό με τον συνολικό πληθυσμό (Liatis et al. 2016).

Ηλικιακή Ομάδα (χρόνια)	Ασθενείς με Διαβήτη τύπου 1 (n)		Επιπολασμός (%)	
	Άνδρες	Γυναίκες	Άνδρες	Γυναίκες
0-4	35	48	0,01	0,02
5-14	607	548	0,12	0,11
15-24	1.192	1.039	0,20	0,19
25-34	1.496	1.218	0,20	0,17
35-44	2.109	1.772	0,27	0,23
45-54	2.050	1.623	0,30	0,23
55-64	1.944	1.443	0,33	0,23
65-74	1.872	1.531	0,41	0,29
≥75	2.018	2.240	0,48	0,38
Σύνολο	13.323	11.462	0,26	0,22

Στον πίνακα 4 φαίνεται ο επιπολασμός του διαβήτη τύπου 2 στον ελληνικό πληθυσμό συνολικά, ανά ηλικιακή κατηγορία, ανά φύλο, σε απόλυτα νούμερα και σε ποσοστό με τον συνολικό πληθυσμό. Στην Ελλάδα υπάρχουν συνολικά 694.357 ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, οι οποίοι αντιστοιχούν στο 6,79% του συνολικού πληθυσμού. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, οι άνδρες και οι γυναίκες είναι το ίδιο πιθανό να εκδηλώσουν διαβήτη τύπου 2 συνολικά, παρόλο που οι άνδρες έχουν αυξημένη πιθανότητα σε κάθε ηλικιακή ομάδα ξεχωριστά (λόγω του μεγαλύτερου γυναικείου πληθυσμού στη χώρα). Υπάρχει μια ισχυρή συσχέτιση του διαβήτη τύπου 2 και της αυξανόμενης ηλικίας, η οποία κυμαίνεται από 0,4% του πληθυσμού σε <45 ετών, στο 10,7% του πληθυσμού στην ηλικιακή ομάδα 55-64 και φτάνει στο 29,9% του συνολικού πληθυσμού στους άνω των 74 ετών.

Πίνακας 4: Ο επιπολασμός του Διαβήτη Τύπου 2 στον ελληνικό πληθυσμό συνολικά, ανά ηλικιακή κατηγορία, ανά φύλο, σε απόλυτα νούμερα και σε ποσοστό με τον συνολικό πληθυσμό (Liatis et al. 2016)

Ηλικιακή Ομάδα (χρόνια)	Ασθενείς με Διαβήτη τύπου 2 (n)		Επιπολασμός (%)	
	Άνδρες	Γυναίκες	Άνδρες	Γυναίκες
0-4	1	0	0,00	0,00
5-14	21	20	0,00	0,00
15-24	110	252	0,01	0,04
25-34	753	888	0,10	0,12
35-44	6.058	4.570	0,78	0,59
45-54	26.569	20.142	3,89	2,81
55-64	71.109	58.824	12,07	9,39
65-74	105.084	101.126	22,78	19,02
≥75	130.643	168.187	31,29	28,85
Σύνολο	340.348	354.009	6,79	6,79

Συνολικά, ο επιπολασμός του διαβήτη στην Ελλάδα είναι στο 7,01% του γενικού πληθυσμού με συνολικούς ασθενείς 720.764. Από αυτούς 24.785 είναι με διαβήτη τύπου 1, 694.357 είναι με διαβήτη τύπου 2, ενώ 1.622 είχαν άλλες μορφές διαβήτη.

Πίνακας 5: Διαβητικοί ασθενείς συνολικά ανά φύλο (Liatis et al. 2016).

Σύνολο	720.764	7,01%
Άνδρες	354.169	7,03%
Γυναίκες	366.595	7,00%

Πίνακας 6: Διαβητικοί ασθενείς ανά τύπο (Liatis et al. 2016)

Σύνολο	ΔΤ1	ΔΤ2	Άλλοι
720.764	24.785	694.357	1.622

Βιβλιογραφία ενότητας 2.1: (Liatis et al., 2016)

2.2 ΔΙΑΘΕΣΙΜΕΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΑΓΩΓΕΣ

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες που παρέχονται από τις διεθνείς και εγχώριες επιστημονικές εταιρίες (ADA, ACCE, EASD, ΕΔΕ), όταν ο ασθενής δεν καταφέρει να επιτύχει τους στόχους με δίαιτα και άσκηση, τότε πρέπει σε συνεννόηση με τον θεράποντα ιατρό του να του χορηγηθεί φαρμακευτική αγωγή. Η φαρμακευτική αγωγή στο διαβήτη τύπου 2 μπορεί να είναι είτε δισκία (per os) είτε ενέσιμη, ενώ στο διαβήτη τύπου 1 είναι μόνο ενέσιμη και συγκεκριμένα ινσουλίνη.

Στην Ελλάδα κυκλοφορούν φάρμακα από όλες τις φαρμακευτικές κατηγορίες. Από τις περισσότερες κατηγορίες δεν υπάρχουν φάρμακα όλων των δραστικών ουσιών που έχουν εγκριθεί διεθνώς κυρίως για λόγους αγοράς ή λόγω καθυστερημένης έγκρισης και γραφειοκρατίας στη χώρα μας. Γενικά τα νέα φάρμακα χρειάζονται περίπου 2-3 χρόνια για να κυκλοφορήσουν στην Ελλάδα συγκριτικά με την πρώτη κυκλοφορία (συνήθως στις ΗΠΑ).

Παρ' όλα αυτά οι ασθενείς στη χώρα μας έχουν την δυνατότητα να χρησιμοποιήσουν, ύστερα από χορήγηση από τους θεράποντες ιατρούς τους, πληθώρα καινοτόμων, αποτελεσματικών και ασφαλών φαρμάκων και μάλιστα σε πολύ χαμηλή τιμή συγκριτικά με τις Η.Π.Α. και τις περισσότερες ευρωπαϊκές χώρες. Επίσης, στην Ελλάδα ο (ασφαλισμένος) ασθενής με διαβήτη τύπου 2 συμμετέχει με το 10% στην τελική τιμή του φαρμάκου, ενώ ο ασθενής με διαβήτη τύπου 1 δεν έχει συμμετοχή στο κόστος (0% συνεισφορά στη τελική τιμή).

Στις επόμενες ενότητες θα παρουσιαστούν οι διαθέσιμες φαρμακευτικές αγωγές ανά κατηγορία, θα αναλυθούν οι δραστικές ουσίες μέχρι σε μοριακό επίπεδο, ο μηχανισμός δράσης τους, τα χαρακτηριστικά τους (αποτελεσματικότητα, ασφάλεια κτλ.) και τέλος θα αναφερθούν τα κυριότερα εμπορικά ονόματά τους.

2.2.1 ΑΠΟ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΣ ΑΓΩΓΕΣ (PEROS)

Τα αντιδιαβητικά δισκία από το στόμα (Per os) χρησιμοποιούνται μόνο για τη θεραπεία του διαβήτη τύπου 2, διότι όλοι οι φαρμακευτικοί παράγοντες από του στόματος, προϋποθέτουν την παρουσία β-κυττάρων σε λειτουργία. Τα αντιδιαβητικά δισκία ξεκινάνε να συνταγογραφούνται όταν αποτυγχάνει το πρόγραμμα διαίτας και άσκησης στη ρύθμιση του διαβήτη. Τα τελευταία 20 χρόνια αυξήθηκε σημαντικά ο αριθμός των αντιδιαβητικών φαρμάκων για από του στόματος θεραπεία. Σήμερα συνταγογραφούνται φάρμακα από επτά βασικές κατηγορίες αντιδιαβητικών φαρμάκων από του στόματος, κάθε κατηγορία έχει διαφορετικό μηχανισμό δράσης.

2.2.1.1 ΔΙΓΟΥΑΝΙΔΙΑ (Biguanide)

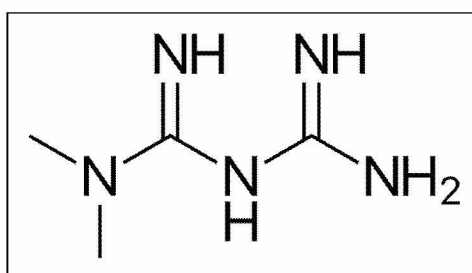
Ο μοναδικός εκπρόσωπος της κατηγορίας είναι η Μετφορμίνη (Metformin), με την πρωτότυπη εμπορική ονομασία Glucophage®.



Εικόνα 14: Εμπορικό σκεύασμα Glucophage® (μετφορμίνη) της εταιρίας MERCK.

Ο βασικός μηχανισμός δράσης της μετφορμίνης είναι η μείωση της ηπατικής παραγωγής γλυκόζης. Συνεπώς, η μετφορμίνη δεν διεγείρει την έκκριση ινσουλίνης. Όπως είδαμε και στις κατευθυντήριες οδηγίες (guidelines), η μετφορμίνη χρησιμοποιείται ως πρώτη γραμμή θεραπείας σε άτομα με Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 2 (ΣΔΤ2). Η μετφορμίνη θα πρέπει να θεωρείται περισσότερο ως φάρμακο κατά της υπεργλυκαιμίας παρά ως υπογλυκαιμικός παράγοντας διότι έχει ελάχιστο κίνδυνο πρόκλησης υπογλυκαιμίας. Η αποτελεσματικότητα της είναι περίπου μείωση της HbA1c κατά 1-2%. Αντενδείκνυται σε άτομα με νεφρική ανεπάρκεια και καρδιακή ανεπάρκεια. Δεν έχει ιδιαίτερες παρενέργειες, με πιο πιθανές να είναι γαστρεντερικές διαταραχές. Σε σπάνιες περιπτώσεις ασθενείς μπορεί να αναπτύξουν γαλακτική οξέωση. Χορηγείται 1-2 φορές την ημέρα, είναι φθηνό φάρμακο, ενώ εγκρίθηκε για πρώτη φορά σε ασθενείς με ΔΤ2 το 1972 στον Καναδά.

Η μετφορμίνη είναι από τα καλύτερα μελετημένα φάρμακα καθώς έχει πολλά χρόνια χρήσης. Βρίσκεται στη λίστα των βασικών φαρμάκων του παγκόσμιου οργανισμού υγείας, στα πιο αποτελεσματικά και ασφαλή. Είναι το πιο ευρέως χρησιμοποιούμενο φάρμακο παγκοσμίως στο σακχαρώδη διαβήτη.

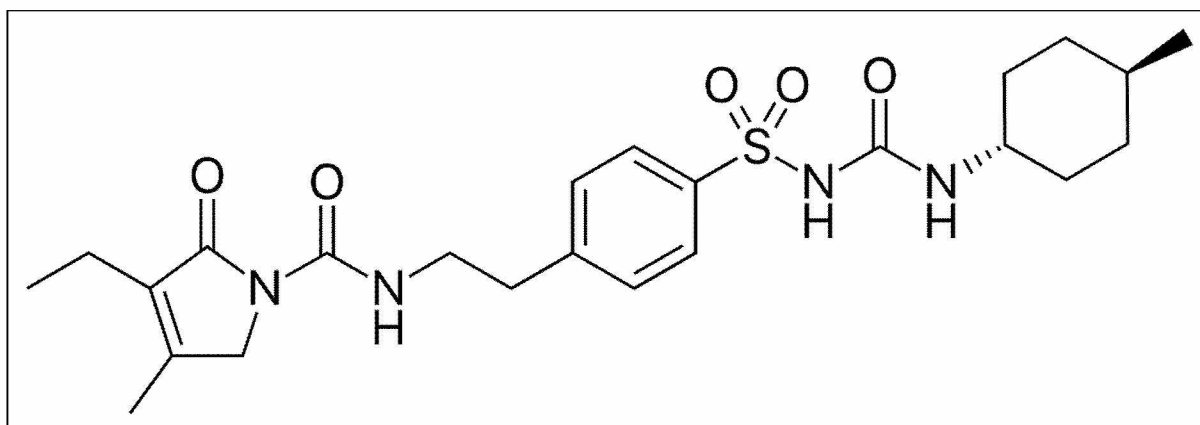


Εικόνα 15: Η χημική δομή της μετφορμίνης (C₄H₁₁N₅)

Βιβλιογραφία Ενότητας 2.2.1.1: (Dunn et al., 1995), (οδηγός φαρμάκων «Γαληνός»)

2.2.1.2 ΣΟΥΛΦΟΝΥΛΟΥΡΙΕΣ (Sulfonylureas)

Οι σουλφονυλουρίες έχουν ως κύριο μηχανισμό την διέγερση των β-κυττάρων ώστε αυτά να εκκρίνουν περισσότερη ινσουλίνη. Αναλυτικότερα, οι σουλφονυλουρίες προσδένονται στη μεμβράνη των β-κυττάρων και στη συνέχεια κλείνουν τους διαύλους καλίου, με αποτέλεσμα το κύτταρο να επιτρέπει την εισροή ασβεστίου. Η αύξηση του ενδοκυτταρικού ασβεστίου οδηγεί σε αύξηση της έκκρισης ινσουλίνης. Η αποτελεσματικότητα των σουλφονυλουριών είναι περίπου μείωση κατά 1-2% της HbA1c. Το αρνητικό των σουλφονυλουριών είναι ότι συνδέονται με αυξημένα περιστατικά υπογλυκαιμιών, δεν έχουν μακροχρόνια αποτελεσματικότητα και δεν έχουν αποδείξει σε κάποια μελέτη καρδιαγγειακό όφελος.



Εικόνα 16: Η χημική δομή της γλιμεπιρίδης (C₂₄H₃₄N₄O₅S).

Όμως είναι φθηνά φάρμακα, και μέχρι πριν λίγα χρόνια, όπου δεν υπήρχαν οι νεότερες κατηγορίες φαρμάκων, είχαν το μεγαλύτερο μέρος της αγοράς. Υπάρχουν πολλές δραστικές ουσίες στη κατηγορία με πιο συνηθισμένες την γλιβενκλαμίδα (πρωτότυπη εμπορική ονομασία: Daonil®), την γλικλαζίδη (Diamicron®) και την γλιμεπιρίδη (Solosa®). Επίσης κυκλοφορεί συνδυασμός μετφορμίνης και γλιβενκλαμίδης με εμπορική ονομασία Normell®.



Εικόνα 17: Εμπορικό σκεύασμα Solosa® (γλιμεπιρίδη) της εταιρίας SANOFI.

Βιβλιογραφία Ενότητας 2.2.1.2: (Seino, 2012), (οδηγός φαρμάκων «Γαληνός»)

Η αποτελεσματικότητα των TZDs είναι περίπου μείωση κατά 1,5 – 2% της HbA1c. Οι TZDs έχουν ως αντενδείξεις την ηπατική και την καρδιακή ανεπάρκεια. Συχνές παρενέργειες τους είναι η αύξηση του βάρους και η αύξηση κινδύνου για κατάγματα και οιδήματα κάτω άκρων.



Εικόνα 19: Εμπορικό σκεύασμα Actos® (πιογλιταζόνη) 15mg, 30mg και 45mg, της εταιρίας Takeda, όπου στην Ελλάδα τα διαθέτει η εταιρία Pharmaserve – Lilly.

Τα πιο γνωστά μέλη της κατηγορίας είναι η πιογλιταζόνη (pioglitazone), η ροσιγλιταζόνη (rosiglitazone) και η λοβεγλιταζόνη (lobeglitazone). Από αυτές στην Ελλάδα κυκλοφορεί μόνο η πιογλιταζόνη, με πρωτότυπο εμπορικό όνομα Actos® ενώ αξίζει να σημειωθεί ότι κυκλοφορεί και δισκίο με συνδυασμό πιογλιταζόνης και μετφορμίνης με το εμπορικό όνομα Competact®. Επίσης κυκλοφορεί και συνδυασμός αλογλιπτίνης (αναστολέας DPP-4) και πιογλιταζόνης με εμπορικό όνομα Incresync®.



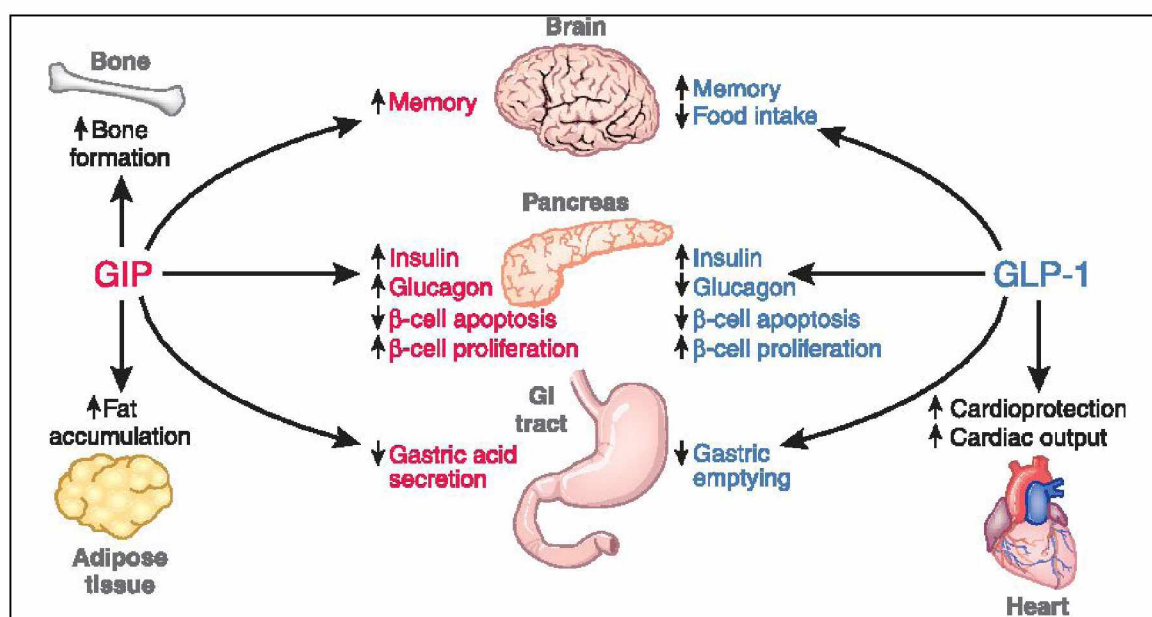
Εικόνα 20: Εμπορικό σκεύασμα Competact® (συνδυασμός πιογλιταζόνης και μετφορμίνης) της εταιρίας Takeda, όπου στην Ελλάδα διατίθεται από την εταιρία Pharmaserve – Lilly.

Βιβλιογραφία ενότητας 2.2.1.3: (Greenberg et al., 2005), (Erdmann et al., 2007), (οδηγός φαρμάκων «Γαληνός»)

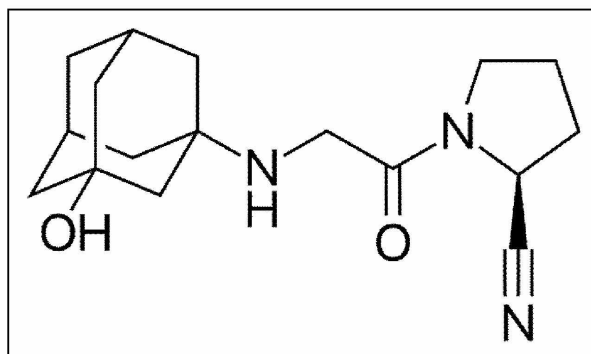
2.2.1.4 ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ DPP-4 (DPP-4 inhibitors)

Οι αναστολείς του ενζύμου DPP-4 αποτελούν μια κατηγορία αντιδιαβητικών δισκίων που αναπτύχθηκε και μελετήθηκε αρκετά από το 2006, που εγκρίθηκε ως φάρμακο το πρώτο μέλος της κατηγορίας, η σιταγλιπτίνη. Οι ουσίες αυτής της κατηγορίας αναστέλλουν το ένζυμο DPP-4 που αδρανοποιεί ταχέως το ομοιάζον με γλυκαγόνη πεπτιδίο-1 (Glucagon-like peptide-1 ή GLP-1) και το γαστρικό εξαρτώμενο από τη γλυκόζη ινσουλινοτρόπο ανασταλτικό πεπτιδίο (GIP).

Το **GLP-1** είναι μια ορμόνη που εκκρίνεται από κύτταρα στο έντερο ως ανταπόκριση στην πρόσληψη τροφής. Επειδή το GLP-1 προέρχεται από το έντερο και έχει επίσης δράση στη ρύθμιση της γλυκόζης, κατατάσσεται στις ορμόνες που ονομάζονται ινκρετίνες. Το GLP-1 συνδέεται με ειδικούς υποδοχείς των β-κυττάρων του παγκρέατος καθώς και σε άλλους ιστούς. Το GLP-1 έχει αποδειχθεί ότι: 1. Προάγει την έκκριση ινσουλίνης που εξαρτάται από την γλυκόζη, 2. Καταστέλλει την έκκριση γλυκαγόνης, 3. Ρυθμίζει τη γαστρική κένωση, 4. Προάγει τον κορεσμό και 5. Αυξάνει τη βιοσύνθεση και έκκριση ινσουλίνης στα β-κύτταρα. Το GLP-1 έχει πολύ σύντομη ημίσεια ζωή (60-90 sec) λόγω του γρήγορου μεταβολισμού του από το ένζυμο DPP-4. Ομοίως το **GIP** είναι ορμόνη ινκρετίνη που διεγείρει την έκκριση ινσουλίνης και ρυθμίζει το μεταβολισμό του λίπους αλλά δεν αναστέλλει την έκκριση γλυκαγόνης ή τη γαστρική κένωση. Το GIP διεγείρεται και αυτό από την κατανάλωση γεύματος και όπως το GLP-1 έχει αποδειχθεί ότι προάγει την έκκριση της εξαρτώμενης από τη γλυκόζη ινσουλίνης και απενεργοποιείται γρήγορα από το ένζυμο DPP-4.



Εικόνα 21: Οι δράσεις των ινκρετίνων ενζύμων GLP-1 και GIP (εικόνα από Seino et al., 2010)



Εικόνα 22: Η χημική δομή της βιλδαγλιπτίνης ($C_{17}H_{25}N_3O_2$), αναστολέα DPP-4.

Συνεπώς, σύμφωνα με τα παραπάνω, οι δραστικές ουσίες της παρούσας κατηγορίας, που αναστέλλουν το ένζυμο DPP-4, το οποίο αδρανοποιεί το GLP-1 και το GIP, αναστέλλουν έτσι την απελευθέρωση γλυκαγόνης, αυξάνουν την έκκριση ινσουλίνης και μειώνουν την γαστρική κένωση. Η αποτελεσματικότητά τους είναι μείωση περίπου μόνο κατά 0,5% της HbA1c, ενώ δεν κάνουν και υπογλυκαιμίες. Είναι ακριβά σχετικά φάρμακα και δεν έχει αποδειχθεί η μείωση των καρδιαγγειακών συμβάντων. Ως ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν γαστρεντερικές διαταραχές, δερματικές αντιδράσεις και λοιμώξεις της μύτης, του λαιμού και της αναπνευστικής οδού.

Λαμβάνονται 1-2 φορές ημερησίως. Τα πιο γνωστά μέλη της κατηγορίας είναι η σιταγλιπτίνη (sitagliptin) με εμπορικό όνομα Januvia®, βιλδαγλιπτίνη (vildagliptin) με εμπορικό όνομα Galvus®, λιναγλιπτίνη (linagliptin) με εμπορικό όνομα Trajenta®, η σαξαγλιπτίνη (saxagliptin) με εμπορικό όνομα Onglyza® και η αλογλιπτίνη (alogliptin) με εμπορικό όνομα Vipidia®. Επίσης κυκλοφορεί και συνδυασμός αλογλιπτίνης και πιογλιταζόνης με εμπορικό όνομα Incredyn®. Τα παραπάνω κυκλοφορούν στην Ελλάδα, ενώ στις ΗΠΑ και στην Ιαπωνία υπάρχουν και άλλα μέλη της κατηγορίας όπως Gemigliptin, Trelagliptin κ.α. Τέλος, υπάρχουν και οι συνδυασμοί σιταγλιπτίνης και μετφορμίνης με το εμπορικό όνομα Janumet® και βιλδαγλιπτίνης και μετφορμίνης με το εμπορικό όνομα Eucreas® κ.α.



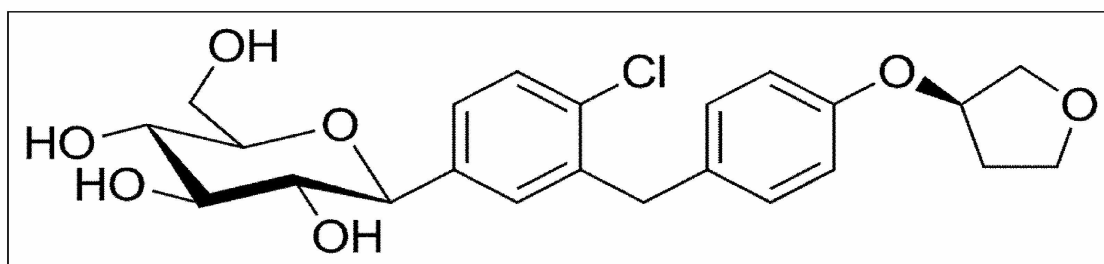
Εικόνα 23: Εμπορικό σκεύασμα Eucreas® (συνδυασμός βιλδαγλιπτίνης και μετφορμίνης) της Novartis.

Βιβλιογραφία 2.2.1.4: (Deacon, 2019), (Papazafirovoulou et al, 2011), (οδηγός φαρμάκων «Γαληνός»)

2.2.1.5 ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ SGLT2 (SGLT2 inhibitors)

Ο συµµεταφορέας γλυκόζης-νατρίου 2 (SGLT2) είναι µεµβρανική πρωτεΐνη και εκφράζεται στα εγγύς νεφρικά σωληνάκια και είναι υπεύθυνος για το µεγαλύτερο µέρος της επαναρρόφησης διηθηµένης γλυκόζης από τον σωληναριακό αυλό. Αναστέλλοντας τη δράση του SGLT2, οι ουσίες αυτές αυξάνουν την αποβολή της γλυκόζης µέσω των ούρων, µειώνοντας κατ' αυτόν τον τρόπο τα επίπεδα γλυκόζης στο πλάσµα µέσω ενός µηχανισµού ανεξάρτητου από την ινσουλίνη.

Η αποτελεσµατικότητα τους είναι µείωση κατά περίπου 0,6-1% HbA1c. Η γλυκοζουρία που προκαλούν έχει ευεργετικές επιδράσεις στο βάρος των ασθενών (µείωση 2-3kg) ενώ η ωσµωτική διούρηση συµβάλλει στη µείωση της αρτηριακής πίεσης (µείωση 4-5mmHg της συστολικής αρτηριακής πίεσης). Δεν προκαλούν εξάλλου (λόγω της παθοφυσιολογικής δράσης τους) υπογλυκαιµία. Οι κύριες ανεπιθύµητες ενέργειες είναι η αύξηση του κινδύνου ουρολοιµώξεων και των µυκητιασικών αιδοιοκολπικών λοιµώξεων. Πρόκειται για πιο ακριβά φάρµακα συγκριτικά µε τις προηγούµενες κατηγορίες. Σηµαντικό είναι ότι στη µελέτη EMPA-REG OUTCOME έδειξε µείωση σε καρδιαγγειακά συµβάντα σε ασθενείς µε Διαβήτη 2.



Εικόνα 24: Η χηµική δοµή της εµπαγλιφοζίνης ($C_{23}H_{27}ClO_7$), αναστολέα SGLT2.

Στην Ε.Ε. έχουν εγκριθεί µέχρι στιγµής τρεις δραστικές ουσίες της κατηγορίας. Είναι η εµπαγλιφοζίνη (empagliflozin) µε εµπορική ονοµασία Jardiance® (ο συνδυασµός µε µετφορµίνη έχει εµπορική ονοµασία Synjardy®), η δαπαγλιφοζίνη (dapagliflozin) µε εµπορική ονοµασία Forxiga® (ο συνδυασµός µε µετφορµίνη έχει εµπορική ονοµασία Xigduo®) και η καναγλιφοζίνη (canagliflozin) µε εµπορική ονοµασία Invokana® (ο συνδυασµός µε µετφορµίνη έχει εµπορική ονοµασία Vokanamet®).



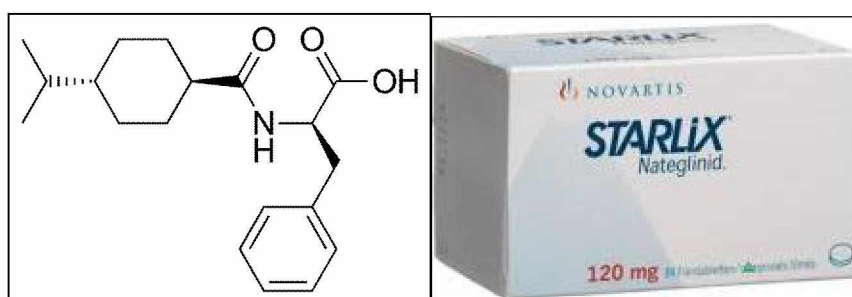
Εικόνα 25: Εµπορικό σκεύασµα Jardiance® (εµπαγλιφοζίνη) της εταιρίας Boehringer Ingelheim.

Βιβλιογραφία ενότητας 2.2.1.5: (Bashier et al., 2017), (Chao, 2014), (Zinman et al., 2015), (οδηγός φαρµάκων «Γαληνός»)

2.2.1.6 ΜΕΓΛΙΤΙΝΙΔΕΣ & ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ α-ΓΛΥΚΟΣΙΔΑΣΗΣ

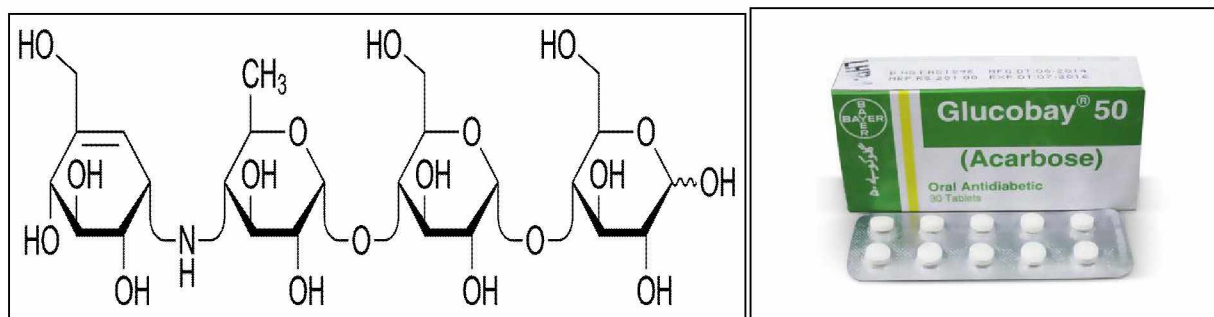
Οι μεγλιτινίδες και οι αναστολείς α-γλυκοσιδάσης είναι δυο κατηγορίες αντιδιαβητικών δισκίων που πλέον χρησιμοποιούνται πολύ λίγο.

Οι μεγλιτινίδες είναι φάρμακα παρόμοια με τις σουλφονουλουργίες ως προς το μηχανισμό δράσης. Οι μεγλιτινίδες δρουν διεγείροντας την έκκριση ινσουλίνης από τα β-κύτταρα. Έχουν όμως πολύ γρήγορη έναρξη και πολύ σύντομη διάρκεια δράσης και γι' αυτό πρέπει να λαμβάνονται πριν από κάθε γεύμα. Τα ποσοστά υπογλυκαιμιών καθώς και οι παρενέργειες είναι περίπου ίδια με τις σουλφονουλουργίες. Πετυχαίνουν μείωση κατά 0,5% περίπου της HbA1C. Δραστικές ουσίες είναι η ρεπαγλινίδη (με εμπορική ονομασία NovoNorm®) και η νατεγλινίδη (με εμπορική ονομασία Starlix®).



Εικόνα 26: Η χημική δομή της νατεγλινίδης και το εμπορικό της σκεύασμα Starlix®.

Η α-γλυκοσιδάση είναι ένα εντερικό ένζυμο που διασπά τους σύνθετους υδατάνθρακες και τα άμυλα σε απλά σάκχαρα όπως η γλυκόζη. Οι αναστολείς α-γλυκοσιδάσης είναι αντιδιαβητικά δισκία που δρουν στο γαστρεντερικό σωλήνα έτσι ώστε να εμποδίσουν τη διάσπαση των σύνθετων υδατανθράκων, με αποτέλεσμα την καθημερινή απορρόφηση λιγότερης γλυκόζης στο αίμα. Κατά συνέπεια, οι αναστολείς α-γλυκοσιδάσης μειώνουν τη μεταγευματική γλυκόζη. Η διάρκεια δράσης των αναστολέων είναι 4 ώρες. Παρενέργειες μπορεί να είναι κοιλιακό άλγος, διάρροια και μετεωρισμός. Πετυχαίνουν μείωση περίπου κατά 0,5% της HbA1C. Δραστική ουσία είναι η ακαρβόζη (acarbose) με εμπορική ονομασία Glucobay®



Εικόνα 27: Η χημική δομή της ακαρβόζης και το εμπορικό της σκεύασμα Glucobay®.

Βιβλιογραφία ενότητας 2.2.1.6: (Black et al. 2007), (DiNicolantonio et al., 2015), (οδηγός φαρμάκων «Γαληνός»)

2.2.2 ΕΝΕΣΙΜΕΣ ΑΓΩΓΕΣ

Οι διαθέσιμες ενέσιμες αγωγές στο διαβήτη είναι δυο. Πρόκειται για την σχετικά πρόσφατη κατηγορία των ανάλογων GLP-1 που απευθύνεται σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2. Η άλλη κατηγορία είναι και η πρώτη που χρησιμοποιήθηκε σε ασθενείς με διαβήτη, δηλαδή η ενέσιμη χορήγηση της βασικής ορμόνης που λείπει από τους διαβητικούς ασθενείς, της ινσουλίνης. Η ενέσιμη χορήγηση ινσουλίνης είναι απαραίτητη στους ασθενείς με διαβήτη τύπου 1, ενώ χορηγείται και σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 όταν η εξέλιξη της νόσου το επιβάλλει. Τέλος, τα τελευταία χρόνια εγκρίθηκε ενέσιμο φάρμακο που παρέχει συνδυασμό GLP-1 και ινσουλίνης και απευθύνεται μόνο σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2.

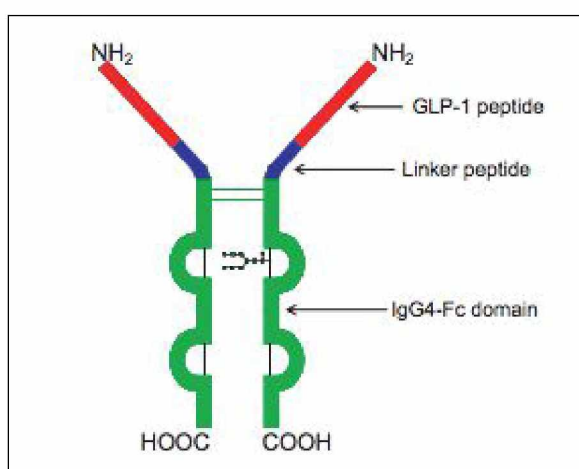
2.2.2.1 ΑΝΑΛΟΓΑ GLP-1 (GLP-1 analogues)

Τα ανάλογα (ή μιμητικά) GLP-1 είναι μια νέα πολύ ελπιδοφόρα κατηγορία αντιδιαβητικών φαρμάκων με ισχυρή αποτελεσματικότητα. Η κατηγορία απευθύνεται μόνο σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2. Στην ενότητα 1.4.3.4 (αναστολείς DPP-4) παρουσιάστηκαν οι λειτουργίες του ενζύμου GLP-1, το οποίο αδρανοποιείται από το DPP-4. Όπως προαναφέρθηκε, το ένζυμο GLP-1 έχει αποδειχθεί ότι: 1. Προάγει την έκκριση ινσουλίνης που εξαρτάται από την γλυκόζη, 2. Καταστέλλει την έκκριση γλυκαγόνης, 3. Ρυθμίζει τη γαστρική κένωση, 4. Προάγει τον κορεσμό και 5. Αυξάνει τη βιοσύνθεση και έκκριση ινσουλίνης στα β-κύτταρα.

Τα επίπεδα του GLP-1 στους ασθενείς με ΣΔΤ2, στα άτομα με διαταραχή της ανοχής γλυκόζης, καθώς και στην κακοήγη παχυσαρκία είναι μειωμένα. Το GLP-1 διατηρεί την ικανότητά του να ενισχύει την έκκριση ινσουλίνης και να αναστέλλει την έκκριση γλυκαγόνης από το πάγκρεας. Τα φάρμακα αυτής της κατηγορίας είναι αγωνιστές (agonists) των υποδοχέων GLP-1, δηλαδή ενεργοποιούν τα GLP-1 (οπότε δρουν στο ίδιο «μονοπάτι» με τα DPP-4, γι' αυτό και δεν χορηγούνται μαζί). Η κατηγορία ξεχωρίζει με την ισχυρή αποτελεσματικότητα και την έλλειψη υπογλυκαιμιών.

Η πρώτη δραστική ουσία που εγκρίθηκε (2005 Η.Π.Α.) ήταν η εξενατίδη (exenatide), με τα εμπορικά ονόματα Byetta® και Bydureon®. Αυτά τα δυο φάρμακα, αν και αποτελεσματικά σε κάποιες περιπτώσεις, δεν έπεισαν την ιατρική κοινότητα στη συχνή χορήγηση τους καθώς έπρεπε να γίνεται καθημερινά δυο φορές ένεση και μάλιστα με δύσκολο τρόπο και επίσης είχαν αρκετές συχνές παρενέργειες. Στη συνέχεια (2010 Η.Π.Α.) εγκρίθηκε η δραστική ουσία λιραγλουτίδη (liraglutide) με την εμπορική ονομασία Victoza®, το οποίο χορηγείται με μια ένεση ημερησίως και με λιγότερες παρενέργειες ενώ απέδειξε και μείωση καρδιαγγειακών συμβάντων (μελέτη LEADER). Παρόμοια ουσία (2016) είναι και η λιξισενατίδη (lixisenatide) με την εμπορική ονομασία Lyxumia® με τη διαφορά ότι μειώνει τη μεταγευματική γλυκόζη (PPG) μόνο για το γεύμα αμέσως μετά την ένεση (βραχείας δράσης GLP-1).

Το 2014 στις Η.Π.Α. (και το 2018 στην Ελλάδα) κυκλοφόρησε από την εταιρία Eli – Lilly η δραστική ουσία ντουλαγλουτίδη (dulaglutide) με την εμπορική ονομασία Trulicity®. Το φάρμακο Trulicity έχει διπλή καινοτομία, η οποία το οδήγησε να θεωρηθεί μεγάλη εμπορική επιτυχία (blockbuster). Πλέον, η χορήγηση της ένεσης γίνεται μόνο μια φορά την εβδομάδα, ενώ η πένα της ένεσης είναι σε μια καινοτόμα μορφή μιας χρήσης, όπου ο χρήστης δεν χρειάζεται να αλλάζει αναλώσιμα ενώ δεν βλέπει καν το βελονάκι που πραγματοποιεί την έγχυση της ντουλαγλουτίδης. Τέλος, αξίζει να σημειωθεί ότι, πρόσφατη ανακοίνωση μελέτης (REWIND) απέδειξε μείωση καρδιαγγειακών συμβάντων σε ασθενείς που τους χορηγείται Trulicity ακόμα και πρωτογενώς, το οποίο αποδεικνύεται πρώτη φορά σε αντιδιαβητική αγωγή.



Εικόνα 28: Το μόριο της ντουλαγλουτίδης όπως χορηγείται στον ασθενή. Το GLP-1 βρίσκεται στην άκρη του μορίου, ενωμένο με την αλυσίδα μιας ανοσοσφαιρίνης Γ (IgG4) – φωτογραφία από Drugbank.

Η αποτελεσματικότητα της λιραγλουτίδης και της ντουλαγλουτίδης είναι ισχυρή μείωση της HbA1c περίπου 0,8-1,6%. Το φάρμακο δεν μπορεί να δοθεί σε ασθενείς που στο παρελθόν είχαν οξεία παγκρεατίτιδα, ενώ οι πιο συχνές παρενέργειες είναι γαστρεντερικές. Τέλος, το 2017 στις Η.Π.Α. εγκρίθηκε η σεμαγλουτίδη (semaglutide) με το εμπορικό όνομα Ozempic, το οποίο ακόμα δεν έχει έρθει στην Ελλάδα.



Εικόνα 29: Η καινοτόμα συσκευή χορήγησης του Trulicity® (ντουλαγλουτίδη), στις μορφές 0,75mg και 1,5mg της εταιρίας Pharmaserve – Lilly (Eli Lilly).

Βιβλιογραφία 2.2.2.1: (Tran et al. 2017), (Gerstein et al., 2019), (Drugbank), (οδηγός φαρμάκων «Γαληνός»)

2.2.2.2 ΙΝΣΟΥΛΙΝΕΣ

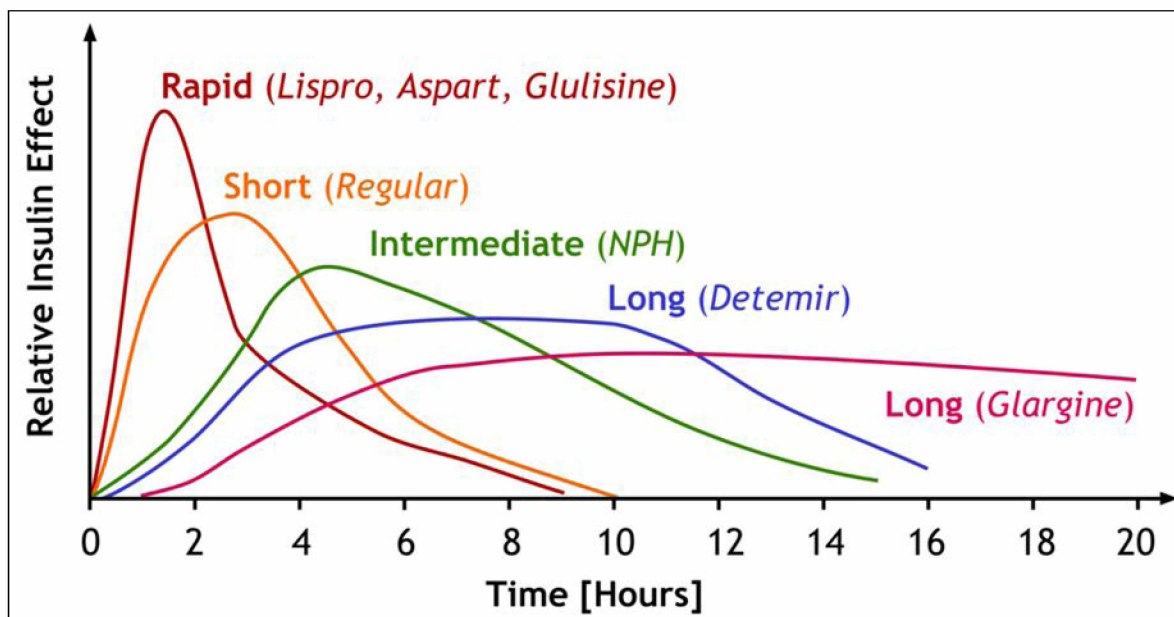
Η πρώτη ινσουλίνη που κυκλοφόρησε από την εταιρία Eli Lilly το 1923, προερχόταν από ακατέργαστα εκχυλίσματα από το πάγκρεας χοίρων και αγελάδων, και ήταν διαθέσιμη σε μια μόνο μορφή, γνωστή σήμερα ως “Regular” (κανονική) ινσουλίνη. Από τότε έχουν αναπτυχθεί διάφοροι τύποι ινσουλίνης, μεταξύ των οποίων και η ανθρώπινη ινσουλίνη το 1982.

Η ανθρώπινη ινσουλίνη παρασκευάζεται μέσω της τεχνολογίας του ανασυνδυασμένου DNA, διαδικασία κατά την οποία βακτήρια ή ζυμομύκητες τροποποιούνται γενετικά έτσι ώστε να παραχθεί η ινσουλίνη. Η παραγόμενη ανθρώπινη ινσουλίνη είναι χημικά και ανοσολογικά πανομοιότυπη με την ενδογενή ανθρώπινη ινσουλίνη, κι έτσι προκαλεί λιγότερες ανοσολογικές αντιδράσεις στους ασθενείς, σε σύγκριση με τα παλαιότερα σκευάσματα ζωικής προέλευσης. Πλέον, η ζωική ινσουλίνη χρησιμοποιείται ελάχιστα παγκοσμίως. Σήμερα, οι διαθέσιμες στο εμπόριο ινσουλίνες διαφέρουν σε δυο βασικά χαρακτηριστικά: αν πρόκειται για ανθρώπινη ινσουλίνη ή για ανάλογο ανθρώπινης ινσουλίνης, και ως προς το προφίλ του χρόνου δράσης της κάθε ινσουλίνης.

Ο χρόνος δράσης της ινσουλίνης αφορά χαρακτηριστικά, όπως το πόσο γρήγορα αρχίζει η δράση της (έναρξη), πόσο σύντομα μετά την ένεση φθάνει τη μέγιστη δράση (κορύφωση), και πόσο διαρκεί η δράση της (διάρκεια). Οι διάφορες μορφές ινσουλίνης αναπτύχθηκαν με σκοπό να τροποποιηθεί το προφίλ του χρόνου δράσης, σε μια προσπάθεια να μιμηθεί η υποκατάσταση της ινσουλίνης, όσο γίνεται καλύτερα, το μοντέλο έκκρισης ινσουλίνης του ίδιου του οργανισμού.

Η φυσιολογική έκκριση ινσουλίνης περιλαμβάνει τόσο τη συνεχή βασική έκκριση (χαμηλών επιπέδων), όσο και τη συμπληρωματική έκκριση μετά τα γεύματα. Οι ινσουλίνες ενδιάμεσης και μακράς δράσης χρησιμοποιούνται για να μιμηθούν τη βασική έκκριση ινσουλίνης. Η παρατεταμένη διάρκεια δράσης των μορφών βραδείας έναρξης / μακράς δράσης διατηρεί τα επίπεδα της βασικής ινσουλίνης κατά τη διάρκεια της νύχτας. Οι ινσουλίνες ταχείας και βραχείας δράσης μιμούνται τις (φυσιολογικές) μεταγευματικές μέγιστες εκκρίσεις ινσουλίνης. Υπάρχουν επίσης έτοιμα μίγματα ινσουλίνης που περιέχουν μια βραχείας ή ταχείας δράσης ινσουλίνη μαζί με μια ενδιάμεσης δράσης.

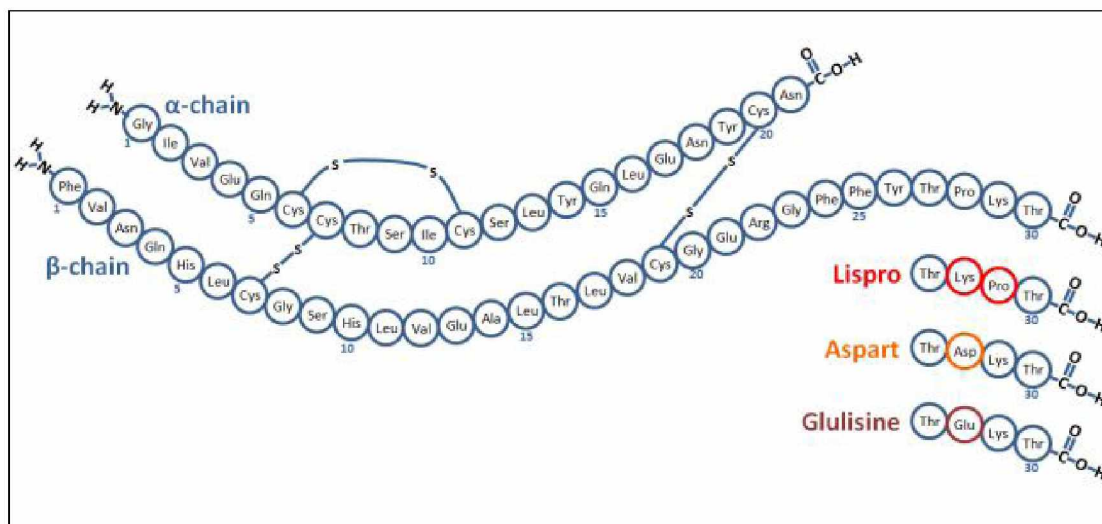
Το προφίλ του χρόνου δράσης χρησιμοποιείται για να καθοριστεί η θεραπευτική τους χρήση. Βάσει αυτού του προφίλ, οι ινσουλίνες ταξινομούνται: 1. ταχείας, 2. βραχείας, 3. ενδιάμεσης, 4. μακράς δράσης και 5. μίγματα. Οι ινσουλίνες ταχείας και βραχείας δράσης θεωρούνται bolus και οι ινσουλίνες ενδιάμεσης και μακράς δράσης θεωρούνται βασικές (basal).



Εικόνα 30: Το φαρμακοδυναμικό προφίλ ως προς το συνολικό χρόνο δράσης των ινσουλινών ανά κατηγορία (με τους τύπους ινσουλίνης στην παρένθεση). Οι ταχείες ινσουλίνες (Rapid) ή γευματικές με τη γρήγορη και απότομη κορυφή, η βραχεία (Short – Regular), η ενδιάμεσης δράσης (NPH) και οι βασικές – μακράς δράσης (Long), με τη πιο χρησιμοποιημένη γλαργινική (Glargine) να έχει μια παράλληλη συμπεριφορά ως προς το χρόνο δράσης για σχεδόν ένα 24ωρο (καλύπτει τις ανάγκες σε βασική ινσουλίνη του ανθρώπινου οργανισμού, οι οποίες αφορούν την ηπατική παραγωγή γλυκόζης). (φωτογραφία από Hirsch et al., 2005).

Σημαντική εξέλιξη στην ινσουλινοθεραπεία, μετά την ανάπτυξη της ανθρώπινης ινσουλίνης το 1982, ήταν η ανάπτυξη του πρώτου ανάλογου ινσουλίνης. Ένα ανάλογο αναφέρεται σε κάτι που είναι "ανάλογο" ή παρόμοιο με κάτι άλλο. Επομένως, τα ανάλογα "ινσουλίνης" είναι ανάλογα που έχουν σχεδιαστεί για να μιμούνται το φυσικό μοτίβο της απελευθέρωσης της ινσουλίνης στον ανθρώπινο οργανισμό. Αυτές οι συνθετικές ινσουλίνες ονομάζονται ανάλογα της ανθρώπινης ινσουλίνης. Ωστόσο, έχουν μικρές δομικές διαφοροποιήσεις που προέρχονται από πολύ μικρές αλλαγές στην αμινοξική τους ακολουθία (εικόνα 31), οι οποίες τους δίνουν ειδικά επιθυμητά χαρακτηριστικά όταν εγχέονται κάτω από το δέρμα. Μόλις απορροφηθούν, ενεργούν στα κύτταρα όπως η ανθρώπινη ινσουλίνη, αλλά απορροφώνται από το λιπώδη ιστό πιο προβλέψιμα. Το πρώτο ανάλογο ινσουλίνης (η οποία ήταν γευματική) που εγκρίθηκε για ινσουλινοθεραπεία ήταν η ινσουλίνη λίσπρο (Lispro – rDNA insulin) το 1996 και αναπτύχθηκε από την εταιρία Eli Lilly με εμπορικό όνομα Humalog®.

Σήμερα τα ανάλογα ινσουλίνης είναι ο βασικός κορμός της ινσουλινοθεραπείας καθώς πετυχαίνουν καλύτερη γλυκαιμική ρύθμιση στους ασθενείς. Συγκεκριμένα, ανάλογα γευματικής (ταχείας – fast acting) ινσουλίνης είναι τα: 1. λίσπρο (lispro), η ασπαρτική (aspart) και η γλουλυσίν (glulisine). Ενώ, ανάλογα βασικής ινσουλίνης είναι τα: 1. ντέτεμιρ (detemir), 2. ντεγλουτέκ (degludec) και 3. γλαργινική (glargine). (πίνακας 7)



Εικόνα 31: Τα ανάλογα ινσουλίνης είναι πλέον ο κορμός της ινσουλινοθεραπείας. Βλέπουμε τις μικρές αλλαγές στο τέλος της αμινοξικής αλληλουχίας της ινσουλίνης οι οποίες έχουν ως αποτέλεσμα δομικές αλλαγές. Τα ονόματα των αναλόγων προκύπτουν από τις αλλαγές στα αμινοξέα: η ινσουλίνη lispro έχει αλλάξει τη σειρά στα 28 και 29 αμινοξέα της β αλυσίδας από Pro – Lys σε Lys – Pro, η ασπαραγική ινσουλίνη έχει αντικαταστήσει το αμινοξύ 28Lys με 28Asp, ενώ τέλος η Glulisine έχει αντικαταστήσει το αμινοξύ 28Lys με 28Glu. (φωτογραφία από <https://www.diapedia.org>).

Πίνακας 7: Οι τύποι των αναλόγων ινσουλινών και τα εμπορικά τους ονόματα στην Ελλάδα, στις Βασικές Ανάλογα και στις Γευματικές Ανάλογα, όπου αποτελούν τον βασικό κορμό στην ινσουλινοθεραπεία στον σακχαρώδη διαβήτη.

Βασικές Ινσουλίνες Ανάλογα	
Τύπος	Εμπορικό Όνομα
Glargine	Lantus®, Abasaglar®, Toujeo®
Degludec	Tresiba®
Detemir	Levemir®

Γευματικές Ινσουλίνες Ανάλογα	
Τύπος	Εμπορικό Όνομα
Lispro	Humalog®, Humalog200®
Aspart	Novorapid®
Glulisine	Apidra®

Τέλος, πρόοδος έχει επέλθει και στις συσκευές χορήγησης της ινσουλίνης. Η κλασική μέθοδος ήταν η υποδόρια ένεση με σύριγγα. Πλέον, η πιο δημοφιλής μέθοδος χορήγησης ινσουλίνης είναι μέσω συσκευών που ονομάζονται «πένες» και διατίθενται από τις εταιρίες παρασκευής της ινσουλίνης. Οι πένες αυτές περιέχουν την ινσουλίνη σε προγεμισμένα φυσίγγια. Οι πένες θεωρούνται πιο εύχρηστες και παρέχουν μεγαλύτερη ακρίβεια από τις σύριγγες. Ένας ακόμα εναλλακτικός τρόπος χορήγησης ινσουλίνης είναι με χρήση εξωτερικών αντλιών στους διαβητικούς τύπου 1, οι οποίες ωστόσο είναι πιο ακριβές, αλλά παρέχουν μεγαλύτερη ευελιξία και συνέπεια στη χορήγηση ινσουλίνης.

Βιβλιογραφία 2.2.2.2: (Mathieu et al., 2017), (Noble et al., 1998), (οδηγός φαρμάκων «Γαληνός»)

2.2.2.3 ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΣ GLP-1 & ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ

Μια νέα φαρμακευτική αγωγή είναι ο συνδυασμός βασικής ινσουλίνης και GLP-1. Η λογική είναι ο συνδυασμός των θετικών στοιχείων της ινσουλινοθεραπείας και της θεραπείας με GLP-1 με μια μόνο ένεση ημερησίως (καθώς η θεραπεία αυτή είναι συνηθισμένη πρακτική αλλά με δυο διαφορετικά σκευάσματα). Προφανώς η κατηγορία απευθύνεται σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2. Μέχρι σήμερα η κατηγορία αποτελείται από μόνο ένα εκπρόσωπο ο οποίος συνδυάζει τη δραστική ουσία λιραγλουτίδη και την βασική ινσουλίνη degludec και έχει την εμπορική ονομασία Xultophy®.



Εικόνα 32: Η πένα του φαρμάκου Xultophy® της εταιρίας Novo Nordisk.

Η ιδιαιτερότητα του συγκεκριμένου σκευάσματος είναι ότι κάθε φορά που ο ασθενής κάνει την ένεση προσαρμόζει την ποσότητα βασικής ινσουλίνης και λιραγλουτίδης που θα περιέχει η ένεση. Η προσαρμογή όμως γίνεται κοινά, που σημαίνει ότι περιορίζει κατά πολύ τις θεραπευτικές κατηγορίες ασθενών που θα καλύπτονται επαρκώς και από τις δυο ουσίες.

Xultophy® 100/3.6 (dose counter display)	insulin degludec component dose	liraglutide component dose	Priming symbol		
10	10 units	0.36 mg	Recommended starting dose for patients naïve to basal insulin or GLP-1 RA		
11	11 units	0.40 mg			
12	12 units	0.43 mg			
13	13 units	0.47 mg			
14	14 units	0.50 mg			
15	15 units	0.54 mg			
16	16 units	0.58 mg	Recommended starting dose for patients currently on basal insulin or GLP-1 RA		
17	17 units	0.61 mg			
18	18 units	0.65 mg			
19	19 units	0.68 mg			
20	20 units	0.72 mg			
21	21 units	0.76 mg			
22	22 units	0.79 mg			
23	23 units	0.83 mg			
24	24 units	0.86 mg			
25	25 units	0.90 mg			
26	26 units	0.94 mg			
27	27 units	0.97 mg			
28	28 units	1.01 mg			
29	29 units	1.04 mg			
30	30 units	1.08 mg			
31	31 units	1.12 mg			
32	32 units	1.15 mg			
33	33 units	1.19 mg			
34	34 units	1.22 mg			
35	35 units	1.26 mg			
36	36 units	1.30 mg			
37	37 units	1.33 mg			
38	38 units	1.37 mg			
39	39 units	1.40 mg			
40	40 units	1.44 mg			
41	41 units	1.48 mg			
42	42 units	1.51 mg			
43	43 units	1.55 mg			
44	44 units	1.58 mg			
45	45 units	1.62 mg			
46	46 units	1.66 mg			
47	47 units	1.69 mg			
48	48 units	1.73 mg			
49	49 units	1.76 mg			
50	50 units	1.80 mg	Maximum daily dosage		

Εικόνα 33: Η αντιστοιχία των μονάδων Xultophy® με τις αντίστοιχες μονάδες λιραγλουτίδης και βασικής ινσουλίνης. Ουσιαστικά κάτω από 33 μονάδες βασικής ινσουλίνης υπάρχει υποδοσολογία λιραγλουτίδης άρα δεν έχει τα επιθυμητά αποτελέσματα. Επίσης η μέση δόση λιραγλουτίδης είναι 1,5 mg άρα 42 μονάδες βασικής ινσουλίνης. Συνεπώς για να υπάρχει αποτελεσματική θεραπεία απευθύνεται σε μικρή συγκεκριμένη μερίδα ασθενών. (εικόνα από <https://www.xultophy10036pro.com>, επίσημη ιστοσελίδα φαρμάκου της εταιρίας Novo Nordisk).

Βιβλιογραφία Ενότητας 2.2.2.3: (Harris et al., 2018), (οδηγός φαρμάκων «Γαληνός»)

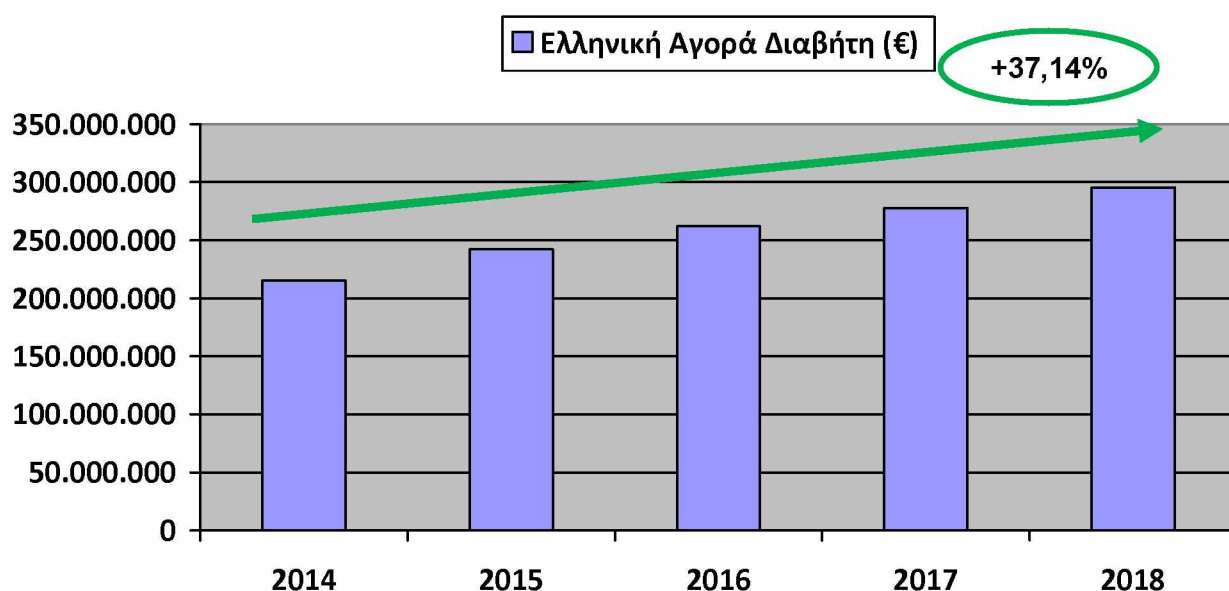
2.3 ΑΝΑΛΥΣΗ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΑΓΟΡΑΣ ΔΙΑΒΗΤΗ

Η Ελληνική αγορά του διαβήτη ακολουθεί και αυτή την παγκόσμια τάση που είναι αυξητική. Βασικά αίτια είναι κυρίως η αύξηση του πληθυσμού παγκοσμίως, που αναλογικά «δημιουργεί» περισσότερους ασθενείς, ο περαιτέρω ανθυγιεινός τρόπος ζωής που ακολουθούν όλο και περισσότεροι άνθρωποι παγκοσμίως (παχυσαρκία, καθιστική ζωή κτλ.) που ευνοεί τον διαβήτη τύπου 2, η αύξηση του προσδόκιμου ζωής (άρα περισσότεροι ηλικιωμένοι που αποτελούν το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών) και τέλος η είσοδος στην αγορά πολλών καινούριων ακριβότερων φαρμάκων.

Συγκεκριμένα (πίνακας 8), στην Ελλάδα η αγορά του διαβήτη για το τελευταίο πλήρες έτος (2018) έφτασε τα 295.454.056 €, σημειώνοντας αύξηση κατά 17.811.042 € (δηλαδή 6,41%) σε σχέση με το 2017. Ενώ στη πενταετία 2014-2018 η αύξηση έφτασε τα 80.011.000 € το οποίο αντιστοιχεί σε αύξηση 37,14%!

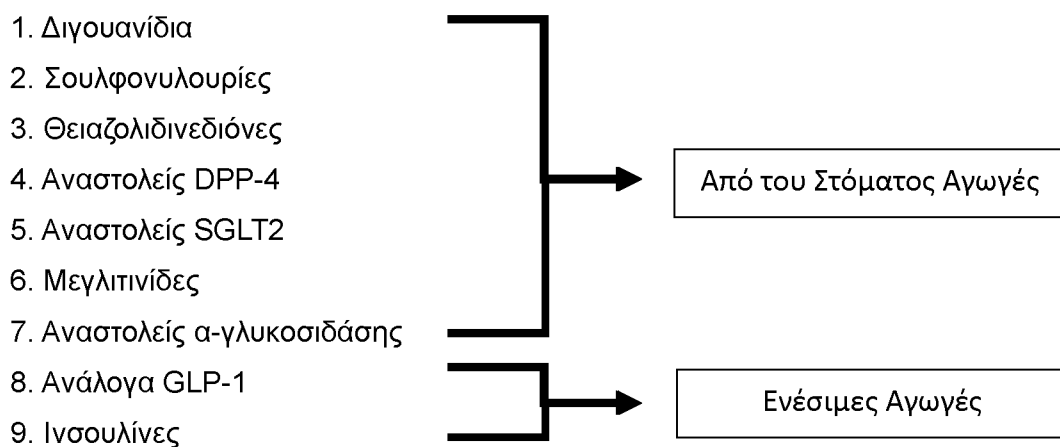
Πίνακας 8: Η Ελληνική αγορά του Διαβήτη κατά τα έτη 2014-2018 (στοιχεία από εταιρία «IQVIA»).

	2014	2015	2016	2017	2018
Ελληνική Αγορά Διαβήτη (€)	215.443.056 €	242.212.032 €	261.920.368 €	277.643.014 €	295.454.056 €



Εικόνα 34: Ραβδόγραμμα που απεικονίζει την αυξητική τάση στην ελληνική αγορά διαβήτη (σε ευρώ €) κατά τα έτη 2014 – 2018. Η αύξηση της αγοράς στην πενταετία είναι 37,14% (στοιχεία εταιρία IQVIA).

Όπως αναλύθηκε στις προηγούμενες ενότητες, οι βασικές κατηγορίες φαρμακευτικής αγωγής για τη νόσο του σακχαρώδη διαβήτη είναι εννιά (9). Πρόκειται για τις:



Οι ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 χορηγούνται αγωγές και των 9 κατηγοριών ανάλογα με το στάδιο της νόσου το οποίο βρίσκονται. Σύμφωνα με τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες (guidelines), η αρχική αγωγή είναι πάντα η μετφορμίνη (διγουανίδια). Στη συνέχεια, ανάλογα με την εξέλιξη της νόσου, ο θεράπων ιατρός μπορεί να προσθέσει φάρμακα άλλων κατηγοριών (συνήθως 2-3) και εν συνεχεία να προχωρήσει και στη χορήγηση ινσουλίνης. Οι ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 πρέπει αμέσως να ξεκινήσουν ολοκληρωμένο σχήμα ινσουλινών (βασική και γευματικές – basal bolus).

Στους παρακάτω πίνακες (9 & 10) αναλύονται τα θεραπευτικά σχήματα των Ελλήνων ασθενών με διαβήτη τύπου 2, κατά το έτος 2014-2015, σύμφωνα με τα στοιχεία του ΕΟΠΥΥ (Liatis et al., 2016). Αξίζει να σημειωθεί ότι μετά τα έτη αυτά εισήλθαν στην Ελλάδα εξαιρετικά δυναμικά οι νέες θεραπευτικές κατηγορίες των αναστολέων SGLT2 και ανάλογων GLP-1, οι οποίες τότε ήταν στα πρώτα τους βήματα. Η προσθήκη αυτών των νέων θεραπειών έχει αλλάξει και τα νούμερα και τα ποσοστά των αντιδιαβητικών σχημάτων προς μεγάλο όφελος αυτών των 2 νέων κατηγοριών (όπως θα φανεί και στις επόμενες σελίδες), ωστόσο η γενική τάση των αντιδιαβητικών σχημάτων παραμένει εμφανής (παρόλο που κάποιες κατηγορίες έχουν μειωθεί αισθητά). Στον πίνακα 9 παρουσιάζονται τα αντιδιαβητικά σχήματα ανά αριθμό αντιδιαβητικών ουσιών που λαμβάνει ο κάθε ασθενής (μονοθεραπεία, 2 φάρμακα, ≥ 3 φάρμακα, ινσουλίνη κτλ.) ενώ στον πίνακα 10 παρουσιάζονται συγκεκριμένα ποιες αντιδιαβητικές ουσίες λαμβάνουν οι ασθενείς στην Ελλάδα. Όλες οι παρακάτω πληροφορίες παρουσιάζονται τόσο συνολικά όσο και ανά ηλικιακή ομάδα.

Πίνακας 9: Τα αντιδιαβητικά σχήματα στους ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 στην Ελλάδα, κατά το ημερολογιακό έτος 2014-2015, σε αριθμό ασθενών και ποσοστό, ανά σχήμα και ηλικία. Τα ποσοστά των 3 πρώτων κατηγοριών αθροίζονται ώστε να φανούν τα σχήματα των μη ινσουλινοθεραπευόμενων (Liatis et al., 2016).

Θεραπεία \ Ηλικιακή Ομάδα	<45	45-54	55-64	65-74	≥75	Σύνολο
Μονοθεραπεία	4.455 (43,6%)	15.167 (38,4%)	42.305 (39,6%)	66.711 (40,4%)	103,811 (44,3%)	232.449 (41,8%)
Συνδυασμός 2 Φαρμάκων	3.180 (31,1%)	14.891 (37,7%)	37.252 (34,9%)	56.194 (34,0%)	80.715 (34,4%)	192.232 (34,6%)
Συνδυασμός ≥3 Φαρμάκων	2.589 (25,3%)	9.436 (23,9%)	27.166 (26,4%)	42.574 (25,6%)	49,817 (21,3%)	131.582 (23,6%)
Χωρίς Ινσουλίνη	10.224 (84,4%)	39.494 (84,6%)	106.723 (82,6%)	165.479 (80,6%)	234.343 (78,8%)	556.263 (80,6%)
Συνδυασμός με Ινσουλίνη	914 (7,6%)	5.196 (11,1%)	16.258 (12,6%)	27.284 (13,3%)	35.639 (12,0%)	85.291 (12,4%)
Μόνο Ινσουλίνη	964 (8,0%)	2.021 (4,3%)	6.157 (4,8%)	12.606 (6,1%)	27.238 (9,2%)	45.986 (7,0%)
Σύνολο	12.102	46.711	129.138	205.369	297.220	690.540

Πίνακας 10: Οι αντιδιαβητικές ουσίες των ασθενών με διαβήτη τύπου 2 στην Ελλάδα τη χρονική περίοδο 2014-2015, σε νούμερα ασθενών και ποσοστό, ανά κατηγορία και ηλικία (Liatis et al., 2016).

Θεραπεία \ Ηλικιακή Ομάδα	<45	45-54	55-64	65-74	≥75	Σύνολο
Μετφορμίνη	11.178 (92,4%)	39.571 (84,7%)	110.901 (85,9%)	167.645 (81,6%)	204.998 (69,0%)	534.295 (77,4%)
Σουλφονουλουρία	2.271 (20,4%)	11.291 (24,2%)	36.679 (28,4%)	68.317 (33,2%)	119.565 (40,2%)	238.323 (34,5%)
DPP-4	5.547 (45,8%)	24.064 (51,5%)	63.254 (49,0%)	95.590 (46,5%)	120.718 (40,6%)	309.173 (44,8%)
Θειαζολιδινεδιόνες	861 (7,1%)	3.423 (7,3%)	9.211 (7,1%)	14.001 (6,8%)	15.990 (5,4%)	43.486 (6,3%)
Ακαρβόζη	64 (0,5%)	244 (0,5%)	709 (0,5%)	1.149 (0,6%)	1.829 (0,6%)	3.995 (0,6%)
Άλλες (GLP-1 & SGLT2)	871 (7,2%)	2.760 (5,9%)	9.425 (7,3%)	8.958 (4,3%)	9.709 (3,3%)	31.723 (4,6%)
Σύνολο	12.102	46.711	129.138	205.369	297.220	690.540

Στους επόμενους πίνακες (11-18) θα παρουσιαστούν αναλυτικά ο τζίρος σε ευρώ (€) σε κάθε φαρμακευτική κατηγορία, ανά δραστική ουσία και συνδυασμό όπου υπάρχει, το ποσοστό στην αγορά και τέλος η μεταβολή τους σε πραγματικές αξίες για τα έτη 2017 και 2018. Τα στοιχεία έχουν παραχωρηθεί για ακαδημαϊκούς σκοπούς από την πολυεθνική εταιρία IQVIA.

Πίνακας 11: Η Ελληνική αγορά σε αξίες (€) ανά κατηγορία φαρμάκου και ανά έτος, κατά τα έτη 2017 και 2018. Στις βασικές κατηγορίες έχουν προστεθεί και οι συνδυασμοί με άλλες αντιδιαβητικές κατηγορίες (συνήθως με μετφορμίνη). Αξίζει να σημειωθεί ότι στις ινσουλίνες περιέχεται και ο συνδυασμός ινσουλίνης + λιραγλουτιδής που έχει αρκετό τζίρο. Στο τέλος βλέπουμε και τη μεταβολή του τζίρου της κάθε κατηγορίας κατά τα δυο αυτά έτη (στοιχεία από εταιρία IQVIA).

Κατηγορία \ Έτος	2017	2018	+/-
Αναστολείς DPP-4 (+ συνδυασμοί)	127.716.504 € (46,0%)	125.995.054 € (42,6%)	-1,4%
Ινσουλίνες (+ συνδυασμός GLP-1)	84.105.304 € (30,3%)	90.533.323 € (30,6%)	+7,6%
Αναστολείς SGLT2 (+ συνδυασμοί)	18.588.811 € (6,7%)	29.957.159 € (10,1%)	+61,1%
Ανάλογα GLP-1	18.827.514 € (6,8%)	26.800.577 € (9,1%)	+42,3%
Μετφορμίνη	9.435.497 € (3,4%)	9.728.461 € (3,3%)	+3,1%
Σουλφονουλουρίες	12.026.436 € (4,3%)	6.117.175 € (2,0%)	-49,2%
Θειαζολιδινεδιόνες (+συνδυασμός)	5.843.104 € (2,1%)	5.462.231 € (1,9%)	-6,5%
Μεγλιτινίδες	932.645 € (0,3%)	740.246 € (0,2%)	-21,7%
Αναστολείς α-γλυκοσιδάσης	167.199 € (0,1%)	119.831 € (<0,1%)	-28,4%
Σύνολο	277.643.014 €	295.454.056 €	+6,4%

Πίνακας 12: Η Ελληνική αγορά σε τζίρο, της φαρμακευτικής κατηγορίας «Αναστολείς SGLT2» για τα έτη 2017 και 2018, ανά δραστική ουσία και ανά συνδυασμό δραστικών ουσιών όπου υπάρχει (στοιχεία από εταιρία IQVIA).

Αναστολέας SGLT2 \ Έτος	2017	2018	+/-
Εμπαγλιφοζίνη	8.484.794 €	12.565.855 €	
Εμπαγλιφοζίνη + μετφορμίνη	636.694 €	3.135.986 €	
Εμπαγλιφοζίνη Σύνολο	9.121.488 € (49,1%)	15.701.841 € (52,4%)	+72,1%
Νταπαγλιφοζίνη	6.309.988 €	7.583.628 €	
Νταπαγλιφοζίνη + μετφορμίνη	1.449.302 €	2.971.201 €	
Νταπαγλιφοζίνη Σύνολο	7.759.290 € (41,7%)	10.554.829 € (35,3%)	+36,0%
Καναγλιφοζίνη	1.413.499 €	2.624.458 €	
Καναγλιφοζίνη + μετφορμίνη	294.534 €	1.076.031 €	
Καναγλιφοζίνη Σύνολο	1.708.033 € (9,2%)	3.700.489 € (12,3%)	+116,6%
Γενικό Σύνολο SGLT2	18.588.811 €	29.957.159 €	+61,1%

Πίνακας 13: Η Ελληνική αγορά σε τζίρο, της φαρμακευτικής κατηγορίας «Αναστολείς DPP-4» για τα έτη 2017 και 2018, ανά δραστική ουσία και ανά συνδυασμό δραστικών ουσιών όπου υπάρχει (στοιχεία από εταιρία IQVIA).

Αναστολέας DPP-4 \ Έτος	2017	2018	+/-
Βιλδαγλιπτίνη	7.558.231 €	6.988.418 €	
Βιλδαγλιπτίνη + μετφορμίνη	52.009.667 €	46.584.052 €	
Βιλδαγλιπτίνη Σύνολο	59.567.898 € (46,7%)	53.572.470 € (42,6%)	-10,1%
Σιταγλιπτίνη	14.486.717 €	13.686.048 €	
Σιταγλιπτίνη + μετφορμίνη	28.552.228 €	28.281.701 €	
Σιταγλιπτίνη Σύνολο	43.038.945 € (33,7%)	41.967.749 € (33,3%)	-2,5%
Αλογλιπτίνη	3.182.461 €	4.188.130 €	
Αλογλιπτίνη + μετφορμίνη	6.914.787 €	9.097.280 €	
Αλογλιπτίνη + πιογλιταζόνη	274.961 €	589.041 €	
Αλογλιπτίνη Σύνολο	10.372.209 € (8,1%)	13.874.451 € (11,0%)	+33,7%
Λιναγλιπτίνη	8.418.439 €	10.338.420 €	
Λιναγλιπτίνη + μετφορμίνη	3.852.253 €	4.192.371 €	
Λιναγλιπτίνη Σύνολο	12.270.692 € (9,6%)	14.530.791 € (11,5%)	+18,4%
Σαξαγλιπτίνη	2.236.452 €	1.847.710 €	
Σαξαγλιπτίνη + μετφορμίνη	230.307 €	201.883 €	
Σαξαγλιπτίνη Σύνολο	2.466.759 € (1,9%)	2.049.593 € (1,6%)	-17,0%
Γενικό Σύνολο DPP-4	127.716.504 €	125.995.054 €	-1,4%

Πίνακας 14: Η Ελληνική αγορά σε τζίρο, της φαρμακευτικής κατηγορίας «Ανάλογα GLP-1» για τα έτη 2017 και 2018, ανά δραστική ουσία (στοιχεία από εταιρία IQVIA).

Ανάλογα GLP-1 \ Έτος	2017	2018	+/-
Λιραγλουτίδη	15.115.390 € (80,3%)	17.411.260 € (65,0%)	+15,2%
Ντουλαγλουτίδη	0 € (0%)	6.470.306 € (24,1%)	+ ∞
Εξενατίδη	2.547.580 € (13,5%)	2.189.513 € (8,2%)	-16,4%
Λιξισενατίδη	1.164.544 € (6,2%)	729.500 € (2,7%)	-37,4%
Σύνολο GLP-1	18.827.514 €	26.800.577 €	+42,3%

Πίνακας 15: Η Ελληνική αγορά σε τζίρο, της φαρμακευτικής κατηγορίας «Ινσουλίνες» για τα έτη 2017 και 2018, κατηγοριοποιημένα σε 1. Βασικές (μακράς διάρκειας), 2. Γευματικές (ταχείες), 3. Μίγματα και 4. Ενδιάμεσης διάρκειας. Επίσης, κάθε κατηγορία παρουσιάζεται ανά τύπο ινσουλίνης και τέλος χωρίζονται σε ανάλογα και ανθρώπινες. * Σημαντικό να σημειωθεί ότι στην κατηγορία έχει προστεθεί και ο συνδυασμός βασικής ινσουλίνης (ντεγλουτέκ) και λιραγλουτίδης (στοιχεία από εταιρία IQVIA).

Ινσουλίνες \ Έτος	2017	2018	+/-
Γλαργινική (Glargine)	29.894.465 €	29.920.606 €	
Ντεγλουτέκ (Deglutek)	13.266.764 €	14.298.201 €	
Ντέτεμιρ (Detemir)	3.023.250 €	2.438.559 €	
ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΝΑΛΟΓΑ ΣΥΝΟΛΟ	46.184.479 € (54,9%)	46.657.366 € (51,5%)	+1,0%
Ντεγλουτέκ + Λιραγλουτίδη *	9.593.549 € (11,4%)	16.880.507 € (18,6%)	+75,9%
Ασπαρτική (Aspart)	7.155.426 €	7.438.321 €	
Λίσπρο (Lispro)	5.368.306 €	5.788.571 €	
Γλουλισίν (Glulisine)	3.282.243 €	3.375.286 €	
Γευματικές Ανάλογα Σύνολο	15.805.975 €	16.602.178 €	
Γευματικές Ανθρώπινες	773.588 €	643.585 €	
ΓΕΥΜΑΤΙΚΕΣ ΣΥΝΟΛΟ	16.579.563 € (19,7%)	17.245.763 € (19,1%)	+4,0%
Μίγμα Ασπαρτικής + NPL	4.790.621 €	3.928.875 €	
Μίγμα Λίσπρο + NPL	4.351.465 €	3.829.948 €	
Μίγματα Ανάλογα Σύνολο	9.142.086 €	7.758.824 €	
Μίγματα Ανθρώπινες	1.935.330 €	1.468.448 €	
ΜΙΓΜΑΤΑ ΣΥΝΟΛΟ	11.077.416 € (13,2%)	9.227.272 € (10,2%)	-16,7%
Ενδιάμεσης Ανθρώπινη (NPH)	670.297 € (0,8%)	522.415 € (0,6%)	-22,1%
Ανάλογα Ινσουλίνες Σύνολο	80.726.089 € (96,0%)	87.898.875 € (97,1%)	+8,9%
Ανθρώπινες Ινσουλίνες Σύνολο	3.379.215 € (4,0%)	2.634.448 € (2,9%)	-22,1%
ΓΕΝΙΚΟ ΣΥΝΟΛΟ ΙΝΣΟΥΛΙΝΕΣ	84.105.304 €	90.533.323 €	+7,6%



Εικόνα 35: Το πρώτο ανάλογο ταχείας (γευματικής) ινσουλίνης (1996), η ινσουλίνη lispro με την εμπορική ονομασία Humalog® της εταιρίας Eli Lilly.

Πίνακας 16: Η Ελληνική αγορά σε τζίρο, της φαρμακευτικής κατηγορίας «Σουλφονουλορίες» για τα έτη 2017 και 2018, ανά δραστική ουσία και ανά συνδυασμό δραστικών ουσιών όπου υπάρχει (στοιχεία από εταιρία IQVIA).

Σουλφονουλορίες \ Έτος	2017	2018	+/-
Γλικλαζίδη	5.906.478 € (49,1%)	3.376.436 € (55,2%)	-42,9%
Γλιμεπιρίδη	5.957.255 € (49,5%)	2.610.668 € (42,7%)	-56,2%
Γλιβενκλαμίδη	81.174 €	60.294 €	
Γλιβενκλαμίδη + μετφορμίνη	81.529 €	69.777 €	
Γλιβενκλαμίδη Σύνολο	162.703 € (1,4%)	130.071 € (2,1%)	-20,1%
Σύνολο Σουλφονουλορίες	12.026.436 €	6.117.175 €	-49,2%

Πίνακας 17: Η Ελληνική αγορά σε τζίρο, της φαρμακευτικής κατηγορίας «Θειαζολιδινεδιόνες» για τα έτη 2017 και 2018, ανά δραστική ουσία και ανά συνδυασμό δραστικών ουσιών (στοιχεία από εταιρία IQVIA).

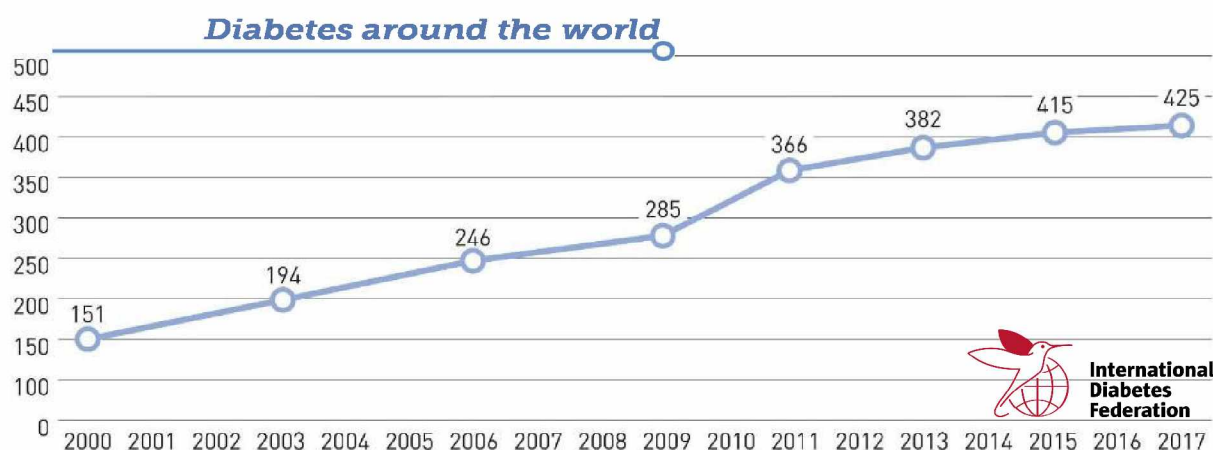
Θειαζολιδινεδιόνες \ Έτος	2017	2018	+/-
Πιογλιταζόνη	3.218.579 €	3.034.248 €	
Πιογλιταζόνη + μετφορμίνη	2.624.525 €	2.427.983 €	
Σύνολο Θειαζολιδινεδιόνες	5.843.104 €	5.462.231 €	-6,5%

Πίνακας 18: Η Ελληνική αγορά σε τζίρο, της φαρμακευτικής κατηγορίας «Μεγλιτινίδες» για τα έτη 2017 και 2018, ανά δραστική ουσία (στοιχεία από εταιρία IQVIA).

Μεγλιτινίδες \ Έτος	2017	2018	+/-
Νατεγλινίδη	645.607 € (69,2%)	518.262 € (70,0%)	-19,7%
Ρεπαγλινίδη	287.038 € (30,8%)	221.984 € (30,0%)	-22,7%
Σύνολο Μεγλιτινίδες	932.645 €	740.246 €	-21,7%

3 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ – ΣΥΖΗΤΗΣΗ

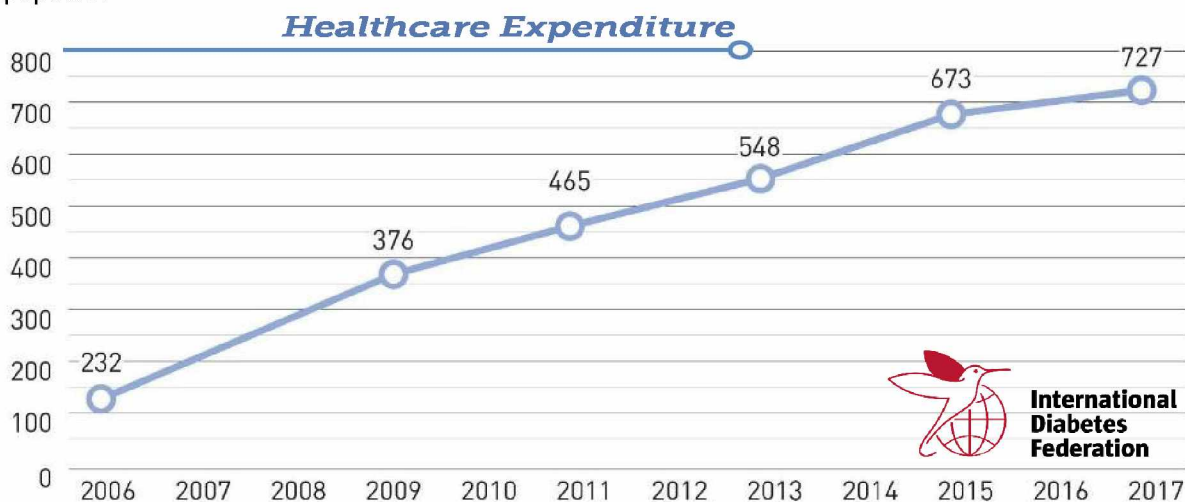
Η ασθένεια του σακχαρώδη διαβήτη απασχολεί την καθημερινότητα όλο και περισσότερων ανθρώπων παγκοσμίως. Ο επιπολασμός του αυξάνεται διαρκώς, ενδεικτικό είναι ότι από 151.000.000 διαβητικοί το 2000, σήμερα είναι περίπου 425.000.000, δηλαδή αύξηση 281% (εικόνα 36). Επίσης, ο διαβήτης είναι μια χρόνια νόσος που πρακτικά εξελίσσεται με την πάροδο του χρόνου στον ασθενή. Με αυτά τα δεδομένα, ήταν φυσιολογική εξέλιξη η ιατροφαρμακευτική κοινότητα να εστιάσει πάνω στην καταπολέμηση της νόσου, με σκοπό την βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών και την μείωση της θνησιμότητας από αυτή.



Εικόνα 36: Ο συνολικός αριθμός των διαβητικών ασθενών παγκοσμίως (20-79 ετών), από το έτος 2000 έως το έτος 2017, αυξήθηκε από 151.000.000 σε 425.000.000 ασθενείς, δηλαδή αύξηση 281%! (Εικόνα από International Diabetes Federation, Diabetes Atlas Eighth Edition, 2017)

Σημείο σταθμός στη θεραπεία του διαβήτη ήταν η ανακάλυψη και παραγωγή της πρώτης ινσουλίνης το 1922. Ωστόσο, τα τελευταία 20 χρόνια έχουν εγκριθεί πολλές νέες θεραπευτικές επιλογές για τους ασθενείς αλλάζοντας τελείως τη καθημερινή πρακτική των ιατρών. Τα τελευταία χρόνια μάλιστα όλο και πιο καινοτόμες δραστικές ουσίες εγκρίνονται με εντυπωσιακά αποτελέσματα για τους ασθενείς στην αποτελεσματικότητα, την ασφάλεια, την ευκολία χορήγησης και πλέον και τη μείωση των καρδιαγγειακών συμβάντων. Παράλληλα, χιλιάδες κλινικές δοκιμές διενεργούνται παγκοσμίως με σκοπό την ανακάλυψη νέων δραστικών ουσιών ή/και την περαιτέρω διερεύνηση των ήδη υπάρχουσών με νέες ενδείξεις και νέα πλεονεκτήματα. Είναι χαρακτηριστικό ότι στη αμερικάνικη βάση δεδομένων clinicaltrials.gov, η οποία είναι αποτέλεσμα συνεργασίας του αμερικάνικου εθνικού ινστιτούτου υγείας (NIH) και της αμερικάνικης εθνικής ιατρικής βιβλιοθήκης (NLM), εμφανίζονται 9.185 ολοκληρωμένες κλινικές δοκιμές σχετικές με το διαβήτη τη τελευταία δεκαετία και 3.020 κλινικές δομικές που «τρέχουν» σήμερα και θα δώσουν αποτελέσματα τα επόμενα έτη. Είναι εμφανές ότι επενδύονται τεράστια ποσά και απασχολούνται χιλιάδες επιστήμονες στην έρευνα για το σακχαρώδη διαβήτη.

Αντίστοιχη είναι και η αύξηση παγκοσμίως των δαπανών υγείας των ασθενών που αφορούν τον σακχαρώδη διαβήτη. Οι δαπάνες του διαβήτη το 2006 ήταν περίπου 232.000.000.000 \$ ενώ το 2017 ήταν 727.000.000.000 \$, δηλαδή αύξηση κατά 313% (εικόνα 37). Πρόκειται λοιπόν για μια εκθετικά αναπτυσσόμενη αγορά με πολύ μεγάλους τζίρους και για πολλά χρόνια ακόμα θα έχει σημαντικό αντίκτυπο στα οικονομικά υγείας κρατικών και ασφαλιστικών φορέων.



Εικόνα 37: Οι συνολικές δαπάνες υγείας σχετικά με τον διαβήτη, για ασθενείς 20-79 ετών, κατά τα έτη 2006 έως 2017, σε δισεκατομμύρια δολάρια Αμερικής. Οι δαπάνες αυξήθηκαν από 232.000.000.000 \$ σε 727.000.000.000 \$, δηλαδή αύξηση 313%! (Εικόνα από International Diabetes Federation, Diabetes Atlas Eighth Edition, 2017)

Στην ενότητα 2.3 παρουσιάστηκε αναλυτικά η ελληνική πραγματικότητα σχετικά με τις συνταγογραφικές συνήθειες των επιστημόνων υγείας, την συνολική αγορά του διαβήτη και την ανά κατηγορίες και ανά δραστική ουσία οικονομική συνεισφορά στον συνολικό τζίρο. Η ελληνική αγορά έχει εμφανίσει μια οικονομική αύξηση από 215.443.056 € το 2014 σε 295.454.056 € το 2018, δηλαδή αύξηση τζίρου κατά 37,14% την πενταετία 2014 – 2018 (εικόνα 34). Αυτή η αύξηση είναι αποτέλεσμα τόσο του μεγαλύτερου αριθμού ασθενών όσο και της εισόδου στην αγορά νέων ακριβών φαρμάκων από τις πιο καινούριες κατηγορίες (ανάλογα GLP-1 & αναστολείς SGLT2).

Στατιστικά δεδομένα από το 2014 – 2015, δείχνουν ότι στην Ελλάδα υπάρχουν 24.785 ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 και 694.357 ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 (πίνακες 3,4,5 & 6). Επίσης, την ίδια περίοδο φαίνεται ότι περίπου το 20% των ασθενών με ΔΤ2 ακολουθούν αγωγή με ινσουλίνη (είτε μονοθεραπεία είτε μαζί με άλλα φάρμακα), ενώ το 80% ακολουθεί θεραπεία με δισκία (από αυτούς το 41,8% μονοθεραπεία, 34,6% με 2 φάρμακα και 23,6% με 3+ φάρμακα). Ακόμα, το 77,4% των ασθενών ΔΤ2 λαμβάνει μετφορμίνη, το οποίο είναι φυσιολογικό καθώς αποτελεί την εναρκτήρια θεραπεία και δεν βγαίνει από το σχήμα εκτός

αν υπάρχουν παρενέργειες. Οι αναστολείς DPP-4 απολαμβάνουν ευρείας αποδοχής, καθώς το 44,8% των ασθενών ακολουθούν αγωγή που τους περιλαμβάνουν, σουλφονουλουρίες έχουν στην αγωγή τους το 34,5% των ασθενών ενώ τέλος οι άλλες νέες θεραπείες (ανάλογα GLP-1 & αναστολείς SGLT2) ήταν ακόμα σε χαμηλά ποσοστά το 2015 (πίνακες 9 & 10).

Οικονομικά δεδομένα από τα έτη 2017 και 2018 έδειξαν κάποιες αλλαγές στην αγορά του διαβήτη στη χώρα μας. Αρχικά, να τονιστεί ότι τα οικονομικά δεδομένα δεν ταιριάζουν με τα ποσοστά των ασθενών που ακολουθούν την θεραπεία καθώς στο τελικό νούμερο σημαντικό ρόλο παίζει ή τιμή του φαρμάκου. Για παράδειγμα, η **μετφορμίνη** (διγουανίδια) που έχει ενταγμένη στην θεραπεία της το 80% των ασθενών, έχει μόνο το 3,3% του συνολικού τζίρου καθώς πρόκειται για φθηνό φάρμακο. Αντίθετα, οι νέες κατηγορίες (αναστολείς SGLT2 & ανάλογα GLP-1), που έχουν εισαχθεί χιλιάδες ασθενείς τα τελευταία χρόνια, είναι πιο ακριβές και αποτελούν αθροιστικά πλέον περίπου το 20% της αγοράς. Τα δεδομένα επίσης δείχνουν ότι η φαρμακευτική κατηγορία των αναστολέων DPP-4 διατηρεί την εμπιστοσύνη των ιατρών και κατέχει το 42,6% της αγοράς. Αξίζει να αναφερθεί η σταθερή παρουσία σε τζίρο των ινσουλινών (30% της αγοράς), καθώς πρόκειται για μια θεραπεία που λόγω της εξελισσόμενης φύσης του διαβήτη, πολλοί ασθενείς θα την εντάξουν κάποια στιγμή στο θεραπευτικό τους σχήμα, αν και τα τελευταία χρόνια, λόγω των νέων κατηγοριών, αυτή η προσθήκη έχει πάει πολύ πιο πίσω χρονικά (πίνακας 11).

Στους πίνακες 12, 13, 14, 15, 16, 17 και 18 βλέπουμε αναλυτικά πόσα συνεισφέρει η κάθε δραστική ουσία στο συνολικό τζίρο του διαβήτη. Σημαντική είναι η οικονομική συνεισφορά των δραστικών ουσιών βιλδαγλιπτίνη και σιταγλιπτίνη των **αναστολέων DPP-4** με 53.572.470 € και 41.967.749 € αντίστοιχα, παρόλο που μειώνονται καθώς πιέζονται από τις νέες θεραπείες (πίνακας 13). Στην κατηγορία των **αναστολέων SGLT2**, η εμπαγλιζοφίνη κατέχει τη μισή αγορά τους με 15.701.841 € και ακολουθεί η νταπαγλιφοζίνη με 10.554.829 € (πίνακας 12). Στην κατηγορία των **αναλόγων GLP-1** (πίνακας 13), η λιραγλουτίδη το 2018 είχε ακόμα το 65% της αγοράς τους με 17.411.260 €, ωστόσο η ντουλαγλουτίδη (Trulicity®) θα την ξεπεράσει πολύ σύντομα, με την εκθετική της ανάπτυξη στην αγορά και γνωρίζοντας ότι είναι ήδη πρώτη στις Η.Π.Α. (που αρχικά κυκλοφόρησε) καθώς αποτελεί φάρμακο blockbuster εκεί. Αξίζει να αναφερθεί και η εντυπωσιακή παρουσία του συνδυασμού λιραγλουτίδης με ινσουλίνη ντεγλουτέκ (Xultophy®) με τζίρο 16.880.507 € (στους πίνακες προσμετράται στην κατηγορία ινσουλίνη). Οι αγορές των **σουλφονουλουριών**, των **μεγλιτινιδών** και των **αναστολέων α-γλυκοσιδάσης** βρίσκονται σε μεγάλη πτώση (πίνακας 11) καθώς πλέον έχουν αντικατασταθεί από νεότερα φάρμακα. Η κατηγορία των **θειαζολιδινεδιόνων** στην Ελλάδα εκπροσωπείται μόνο από τη πιογλιταζόνη, η οποία κατέχει σταθερά περίπου το 2% του συνολικού τζίρου.

Η αγορά των **ινσουλινών** (πίνακας 11) όπως αναφέρθηκε αποτελεί περίπου το 30% του συνολικού τζίρου της αγοράς του διαβήτη. Επίσης, είναι η μόνη κατηγορία που περιλαμβάνει ασθενείς και με διαβήτη τύπου 1 και με διαβήτη τύπου 2. Οι βασικές ινσουλίνες αποτελούν παραπάνω από το 50% της κατηγορίας (46.657.366 €), με τον περισσότερο τζίρο να τον κάνουν οι γλαργινικές ινσουλίνες (Lantus®, Toujeo® & Abasaglar®) με 29.920.606 € συνολικά. Οι γευματικές αποτελούν το 19,1% του συνολικού τζίρου των ινσουλινών, με την ασπартική ινσουλίνη NovoRapid® να έχει 7.438.321 € και τις λίσπρω ινσουλίνες Humalog® & Humalog200® να ακολουθούν με 5.788.571 €. Τα μίγματα αποτελούν το 10,2% της κατηγορίας με 9.227.272 €, τα οποία ακολουθούν πτωτική πορεία τα τελευταία χρόνια. Τέλος, η διαχρονική ενδιάμεσης δράσης ανθρώπινη ινσουλίνη (NPH), η οποία συνταγογραφείται κυρίως σε διαβήτη κύησης, κατέχει το 2,9% της αγοράς με 2.634.448 €.

Εν κατακλείδι, η νόσος του σακχαρώδη διαβήτη αποτελεί σήμερα μια από τις κυριότερες ασθένειες παγκοσμίως και θα παραμείνει και για τα επόμενα χρόνια. Η ερευνητική δραστηριότητα σχετικά με τη νόσο είναι σε υψηλή προτεραιότητα από την ιατρική κοινότητα σε όλο το κόσμο. Ως αποτέλεσμα, τα νεότερα φάρμακα προσφέρουν μια υψηλή ποιότητα ζωής στους ασθενείς, μακροχρόνιο γλυκαιμικό έλεγχο και μείωση των καρδιαγγειακών συμβάντων. Η αγορά του σακχαρώδη διαβήτη είναι σημαντικότερη, έχει μεγάλο οικονομικό αντίκρυσμα, έχει πολλές προοπτικές για το μέλλον και ο τζίρος της αναμένεται να αυξηθεί σημαντικά τα επόμενα χρόνια τόσο παγκοσμίως όσο και στην Ελλάδα.

4 ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

AACE Guidelines: Alan J. Garber, Martin J. Abrahamson, Joshua I. Barzilay, Lawrence Blonde, Zachary T. Bloomgarden, Michael A. Bush, Samuel Dagogo-Jack, Ralph A. DeFronzo, Daniel Einhorn, Vivian A. Fonseca, Jeffrey R. Garber, W. Timothy Garvey, George Grunberger, Yehuda Handelsman, Irl B. Hirsch, Paul S. Jellinger, Janet B. McGill, Jeffrey I. Mechanick, Paul D. Rosenblit, and Guillermo E. Umpierrez (2019). CONSENSUS STATEMENT BY THE AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY ON THE COMPREHENSIVE TYPE 2 DIABETES MANAGEMENT ALGORITHM – 2019 EXECUTIVE SUMMARY. *Endocrine Practice* 2019 25:1, 69-100

American Diabetes Association Guidelines 2019: Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2019. *Diabetes Care* 2019 Jan; 42(Supplement 1): S90-S102.

Bashier A, Khalifa A, Rashid F, Abdelgadir E, Al Qaysi A, Ali R, Eltinay A, Nafach J, Alsayyah F, and Alawadia F (2017). Efficacy and Safety of SGLT2 Inhibitors in Reducing Glycated Hemoglobin and Weight in Emirati Patients with Type 2 Diabetes. *J Clin Med Res.* 2017 Jun; 9(6): 499–507.

Berg, J. M., Tymoczko, J. L., Stryer, L., & Stryer, L. (2002). *Biochemistry*. New York: W.H. Freeman.

Black C, Donnelly P, McIntyre L, Royle P, Shepherd JJ, Thomas S. Meglitinide analogues for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 2.

Chao E (2014). SGLT-2 Inhibitors: A New Mechanism for Glycemic Control. *Clin Diabetes.* 2014 Jan; 32(1): 4–11.

Deacon C (2019). Physiology and Pharmacology of DPP-4 in Glucose Homeostasis and the Treatment of Type 2 Diabetes. *Frontiers in Endocrinology* (2019); 10:80.

DiNicolantonio, J. J., Bhutani, J., & O'Keefe, J. H. (2015). Acarbose: safe and effective for lowering postprandial hyperglycaemia and improving cardiovascular outcomes. *Open heart*, 2(1), e000327.

Dunn C and Peters D (1995). Metformin A Review of its Pharmacological Properties and Therapeutic Use in Non—Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Drugs* 1995; Volume 49, Issue 5, 721–749.

Edelman SV. Type II diabetes mellitus. *Adv Int Med* 1998; 43:449-500.

Eknoyan, G., & Nagy, J. (2005). A history of diabetes mellitus or how a disease of the kidneys evolved into a kidney disease. *Advances in Chronic Kidney Disease*, 12(2), 223–229.

Erdmann E, Dormandy J, Wilcox R, Massi-Benedetti M and Charbonne B (2007); *Vasc Health Risk Manag.* 2007 Aug; 3(4): 355–370.

Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, Probstfield J, Riesenmeyer JS, Riddle MC, Rydén L, Xavier D, Atisso CM, Dyal L, Hall S, Rao-Melacini P, Wong G, Avezum A, Basile J, Chung N, Conget I, Cushman WC, Franek E, Hancu N, Hanefeld M, Holt S, Jansky P, Keltai M, Lanas F, Leiter LA, Lopez-Jaramillo P, Cardona Munoz EG, Pirags V, Pogossova N, Raubenheimer PJ, Shaw JE, Sheu WH, Temelkova-Kurktschiev T; REWIND Investigators (2019). Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2019 Jul 13;394(10193):121-130.

Greenberg A and Pittas A (2002). Thiazolidinediones in the treatment of Type 2 diabetes 2002; *Expert Opinion on Pharmacotherapy*; Volume 3, Issue 5, 529-540.

Harris K, Nealy KL (2018). The Clinical Use of a Fixed-Dose Combination of Insulin Degludec and Liraglutide (Xultophy 100/3.6) for the Treatment of Type 2 Diabetes. *Ann Pharmacother.* 2018 Jan;52(1):69-77.

Hirsch, I. B. (2005). Insulin Analogues. *New England Journal of Medicine*, 352(2), 174–183. International Diabetes Federation, *Diabetes Atlas Eighth Edition*, 2017

Jay S. Skyler, George L. Bakris, Ezio Bonifacio, Tamara Darsow, Robert H. Eckel, Leif Groop, Per-Henrik Groop, Yehuda Handelsman, Richard A. Insel, Chantal Mathieu, Allison T. McElvaine, Jerry P. Palmer, Alberto Pugliese, Desmond A. Schatz, Jay M. Sosenko, John P.H. Wilding and Robert E. Ratner (2017). Differentiation of Diabetes by Pathophysiology, Natural History, and Prognosis. *Diabetes* 2017 Feb; 66(2): 241-255.

Kahn CR, Weir, King, Moses, Smith, Jacobson (1994). Joslin's Diabetes Mellitus. LWW Fourteenth edition

Kharroubi AT, Darwish HM. Diabetes mellitus: The epidemic of the century. World J Diabetes. 2015 Jun 25;6(6):850-67.

Lakhtakia R. The history of diabetes mellitus. Sultan Qaboos Univ Med J. 2013;13(3):368–370.

Leonid Poretsky (2002) Principles of Diabetes Mellitus, Second Edition, Springer US

Liatis S, Dafoulas, Kani, Politi, Litsa, Sfikakis, Makrilakis (2016). The prevalence and treatment patterns of diabetes in the Greek population based on real-world data from the nation-wide prescription database. Diabetes Research and Clinical Practice 2016; 118: 162-167.

Mathieu C, Gillard P, Benhalima K. (2017). Insulin analogues in type 1 diabetes mellitus: getting better all the time. Nat Rev Endocrinol. 2017 Jul;13(7):385-399.

Miller CD, Phillips, Ziemer, Gallina, Cook, El-Kebbi (2001). Hypoglycemia in patients with type 2 diabetes mellitus. Arch Intern Med 2001; 161(13): 1653-1659.

Noble SL1, Johnston E, Walton B (1998). Insulin lispro: a fast-acting insulin analog. Am Fam Physician. 1998 Jan 15;57(2):279-86, 289-92.

Papaspyros NS (1952). The History of Diabetes Mellitus. London, Robert Stockwell Ltd

Papazafiropoulou A, Kardara M. and Pappas S (2011). Role of Incretin, Incretin Analogues and Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors in the Pathogenesis and Treatment of Diabetes Mellitus

Sanders LJ. (2012) From Thebes to Toronto and the 21st century: an incredible journey. Diabetes Spectr.,15:56–60.

Seino S (2012). Cell signalling in insulin secretion: the molecular targets of ATP, cAMP and sulfonylurea. Diabetologia 2012; Volume 55, Issue 8, 2096–2108.

Seino, Y., Fukushima, M., & Yabe, D. (2010). GIP and GLP-1, the two incretin hormones: Similarities and differences. *Journal of diabetes investigation*.

Timofeev, V. I., Chuprov-Netochin, R. N., Samigina, V. R., Bezuglov, V. V., Miroshnikov, K. A., & Kuranova, I. P. (2010). X-ray investigation of gene-engineered human insulin crystallized from a solution containing polysialic acid. *Acta Crystallographica Section F Structural Biology and Crystallization Communications*, 66(3), 259–263.

Tran, K. L., Park, Y. I., Pandya, S., Muliylil, N. J., Jensen, B. D., Huynh, K., & Nguyen, Q. T. (2017). Overview of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists for the Treatment of Patients with Type 2 Diabetes. *American health & drug benefits*, 10(4), 178–188.

Vecchio, I., Tornali, C., Bragazzi, N. L., & Martini, M. (2018). The Discovery of Insulin: An Important Milestone in the History of Medicine. *Frontiers in endocrinology*, 9, 613.

Von Engelhardt D (1989). *Diabetes. Its Medical and Cultural History*. Berlin, Springer-Verlag
World Health Organization “Diabetes Fact Sheet”

Zinman B, Wanner C, Lachin J, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen O, Woerle H, Broedl U, and Inzucchi S, for the EMPA-REG OUTCOME Investigators Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373:2117-2128.

Βάση Δεδομένων Φαρμακευτικών Ουσιών “Drugbank”, <https://www.drugbank.ca>

ΕΔΕ Κατευθυντήριες Οδηγίες για τη Διαχείριση του Διαβητικού Ασθενούς 2018-2019

Οδηγός Φαρμάκων «Γαληνός» www.galinos.gr